Grundriss der Physiologie

Erster Teil: Biochemie

von

Prof. Dr. C. Oppenheimer

[illegible]. Auflage

Georg Thieme / Leipzig

G … IPZIG

… he

… rift

… e.

… Berlin.



… rend ihres
44 J … und ver-
bre … entwickelt.
Ihre … aufsätzen.
In … brechen-
der … rbeitern
zähl … Auslandes.
… sse seiner
Ber … er Haupt-
auf …
… auf die
Kr … öffnet auch
den … lig ihre
Sp …

… arbeiten werden ergänzt durch reichhaltige und zweckmäßigst angeordnete **Literaturauszüge.** Sofort nach Erscheinen werden etwa 80 Zeitschriften, Archive usw. referiert. Außerdem wird durch **Sammelreferate** die Literatur über aktuelle Themata, insbesondere aus dem Gebiete der Therapie, zusammengefaßt und so dem Leser ein vollständiges Bild von dem derzeitigen Stand der Forschung dargeboten. **Die D. M. W. hat unter allen Wochenschriften die umfangreichste Literaturübersicht.**

In den **Vereins- und Kongreßberichten** gelangen die offiziellen Berichte, sowie Originalberichte zahlreicher Vereine des In- und Auslandes zum Abdruck.

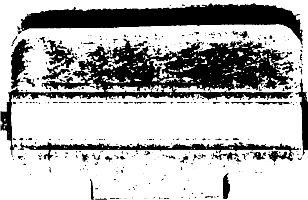
Eine sorgfältige Pflege wird den **Standesangelegenheiten,** der **Hygiene,** der **sozialen Medizin und Hygiene,** der **Medizinalgesetzgebung** und den **Tropenkrankheiten** zuteil. Wichtige Urteile aus dem Gebiete der **ärztlichen Rechtspraxis,** die neuesten **technischen Erfindungen,** Neuerungen auf dem Gebiete der **Krankenpflege,** Prüfungsresultate der neuesten **Arzneimittel** werden von hervorragenden Fachmännern in zusammenfassenden Übersichtsartikeln berichtet.

Neue Gesetze, behördliche Erlasse, ärztliche Personalnotizen aus den deutschen Staaten werden nach **amtlichen** Mitteilungen veröffentlicht.

Die **Kleinen Mitteilungen** geben Kenntnis von den wichtigsten ärztlichen Tagesereignissen; sie enthalten ferner Notizen über Kongresse, Hochschulnachrichten u. dgl.

Zur Unterhaltung des Lesers dienen die fast in jeder Nummer erscheinenden **Feuilletonartikel,** Aufsätze aus der **Geschichte der Medizin** usw.

Probenummern unentgeltlich.



GEOR[...] [...]IPZIG

Bi[...]att.

D[...] [...]ig
Pr[...] [...]gie



physikalische und diätetische Therapie.

Begründet von

E. v. Leyden und **A. Goldscheider.**

Redaktion:
Geh. Rat Prof. Goldscheider,
Geh. Rat Prof. L. Brieger,
Prof. A. Strasser.

Jährlich 12 Hefte. — Preis **12 Mark.**

Probehefte gratis.

GRUNDRISS DER PHYSIOLOGIE

für Studierende und Ärzte

von

Prof. Carl Oppenheimer und **Prof. Dr. Otto Weiß**

Dr. phil. et med. München

Dir. des physiol. Instituts Königsberg i. Pr.

Erster Teil

Biochemie

von

Carl Oppenheimer

Zweite Auflage

Leipzig 1919 / Georg Thieme

Vorwort zur zweiten Auflage.

Die zweite Auflage dieses Grundrisses stellt in den meisten Kapiteln eine völlige Neubearbeitung dar. Trotzdem die Fachkritik das Buch anerkennend aufnahm und, was mir das Wichtigste war, das Grundprinzip meiner Darstellung billigte, hat es doch der Fortschritt der Wissenschaft in den vergangenen 7 Jahren, ebensowohl wie mein eigener Wunsch, gewisse Kapitel von besonderer biologischer Wichtigkeit schärfer herauszuarbeiten, dahin gebracht, daß nur Weniges bis in die feineren Einzelheiten unverändert stehen geblieben ist. An einigen Stellen konnte gekürzt werden, in den meisten Abschnitten mußte zu meinem Bedauern die Darstellung eine wesentlich ausführlichere werden. Am gründlichsten umgearbeitet erscheinen die Kapitel über die Nährstoffe, über den Stoffwechsel, insbesondere den Energiewechsel, ferner die Regulierung der Funktionen, insbesondere die endokrinen Drüsen, und den Stoffwechsel des Muskels und der Nerven. Ganz neu hinzugekommen ist auf mehrfachen Wunsch der Kritik ein zusammenfassendes Kapitel über den sogenannten intermediären Stoffwechsel, den ich in diesem Buche als „Chemie der Zellvorgänge" bezeichnet habe. Ich brauche nicht zu betonen, daß ich trotz der nicht unerheblichen Erweiterung des Werkes an seinem Grundprinzip durchaus festgehalten habe, aus dem ungeheueren Material der biochemischen Forschung nur diejenigen Tatsachenreihen und gedanklichen Verknüpfungen herauszuheben, welche die großen Zusammenhänge aufzudecken geeignet sind. Ich habe versucht, soweit dies heute schon möglich ist, ein wenigstens in Konturen deutliches Bild der Biochemie zu zeichnen, habe aber niemals an den geeigneten Orten darauf hinzuweisen versäumt, wie

außerordentlich viele und zum Teil sehr wichtige und für das große Verständnis ausschlaggebende Fragen noch im Dunkeln liegen.

Vor allen Dingen zu betonen ist eine formale Änderung wichtigster Art. Während die erste Auflage dieses Buches alleinstehend war, erscheint die zweite als selbständiger Teil eines größeren Werkes, dessen beide Teile zusammen als Grundriß der Physiologie den Ärzten und Studierenden dargeboten werden. In überaus dankenswerter Weise hat sich auf meinen und unseres Verlagshauses Wunsch Herr Professor *Otto Weiß* in Königsberg bereit gefunden in Ergänzung des biochemischen Teils und in ebenso völliger Selbständigkeit wie ich selbst, einen Grundriß der Biophysik zu schreiben und als zweiten Band dem Grundrisse der Physiologie einzugliedern. Die Prinzipien dieses Bandes decken sich, soweit es das Material zuläßt, völlig mit den meinigen und behandeln diejenigen Zweige der Physiologie, die sich mit den physikalischen Vorgängen im lebenden Organismus befassen. Dieser zweite Band wird ganz kurze Zeit nach dem vorliegenden ersten zur Ausgabe gelangen.

München, im Juni 1919.

Carl Oppenheimer.

Inhaltsverzeichnis.

II. Analytisch-Physiologischer Teil.

Chemische Funktion der Gewebe und des Organismus.

Zur Einführung.

Die Biochemie, deren Grundlinien in diesem Buche erörtert werden sollen, ist in ihrer höchsten Auffassung die Chemie des Lebens. In diesem Sinne umfaßt sie alles, was die chemische Forschung, unterstützt durch die Methoden der Anatomie und Physiologie, zur Aufklärung der Lebensvorgänge bei Pflanzen wie bei Tieren leisten kann. Sie soll alle chemischen Prozesse der lebenden Substanz erklären, d. h. auf bekanntere Prozesse zurückführen.

Die Darstellung chemischer Vorgänge aber erfordert vor allem eine genaue Kenntnis der chemischen Substanzen, die dabei eine Rolle spielen. So hat sich denn ein Zweig der Biochemie entwickelt, der sich vorwiegend mit der Chemie der physiologisch wichtigen Stoffe selbst befaßt; diese Lehre, die also versucht, die Biochemie nach chemischen Gesichtspunkten zu orientieren, bezeichnet man häufig als „physiologische Chemie" im engeren Sinne*).

Sie umfaßt also in erster Linie die Beschreibung aller derjenigen Stoffe, die in der lebenden Substanz und ihren Erzeugnissen, also Sekreten und sonstigen Absonderungen vorkommen, in dem Sinne, wie überhaupt eine chemische Beschreibung aufzufassen ist, also die Aufzählung ihrer Konstanten, Darstellung, Nachweis, Konstitution, Synthese und Abbau, Beziehungen zu verwandten Stoffen usw. So aufgefaßt ist also die physiologische Chemie nichts anderes als ein Teil der reinen

---

*) Diese Bezeichnung ist natürlich willkürlich. Sie ist aber ganz praktisch, da nun einmal die richtige kurze Bezeichnung für die Stoffe der „organischen" Welt, nämlich organische Chemie, für die Chemie der Kohlenstoffverbindungen vorweg genommen ist.

Chemie, der nur durch die Auswahl der zu beschreibenden Stoffe überhaupt eine Sonderstellung einnimmt, eine Sonderstellung, die ja auch tatsächlich aus rein praktischen Gründen berechtigt ist, weil eben die Beschreibung dieser speziellen Körper nur ein unerläßliches Hilfsmittel ist für die Erkenntnis ihrer physiologischen, also biochemischen Bedeutung. Zur physiologischen Chemie in diesem engeren Sinne rechnet man aber weiter noch die Untersuchung der Körpersubstanzen auf eben diese Stoffe, die Aufsuchung und quantitative Bestimmung der Einzelstoffe und die Synthese des so erworbenen Wissens zu einer Kenntnis der chemischen Zusammensetzung der Gewebe und Organe unter verschiedenen Zuständen, wie sie dem Analytiker zu Händen kommen, so daß sich als ein weiteres Glied der Kette noch die Feststellung von qualitativen und quantitativen Unterschieden innerhalb derselben Gewebe und Organe unter verschiedenen Bedingungen (Tierart, Alter, Ernährung, Krankheiten usw.) daranfügt. Alle diese Forschungen arbeiten mit rein chemischen Methoden, sowohl die systematische Erforschung der einzelnen Körperstoffe und ihrer chemischen Zusammenhänge, als auch die analytische Erforschung der Körperzusammensetzung. Für den Biologen ist die analytische Forschungsrichtung schon eine übergeordnete: die Kenntnis der einzelnen Stoffe nur eine Vorbereitung dafür. Aber auch die Analyse ist biologisch gemessen, wieder nur eine Vorstufe für die eigentliche Biochemie. Sie untersucht nur ruhende Zustände, sie gibt nur ein Bild, wie sich ein Gewebe in einem gerade erfaßten Zustande verhält. Man hat diese beiden rein chemischen Gruppen recht glücklich als statische Biochemie bezeichnet. Für den Biologen aber ist die letzte und höchste Erfüllung dieser Wissenschaft die sogenannte dynamische Biochemie. Sie soll die Resultate der analytischen Biochemie ausnutzen zu einer Aufklärung der Vorgänge in der lebenden Substanz. Sie soll erklären, auf welchen Wegen die Stoffe, die sich im Körper finden, aus den zugeführten Nahrungsstoffen sich bilden, wie sich andererseits diese Stoffe um-

formen, bevor sie im Körper entweder im Stoffwechsel völlig verbrannt werden oder zum Teil als Schlacken in die Ausscheidungen übergehen. Sie soll erklären, wie sich ganz bestimmte, nur temporär nötige Substanzen bilden, wie z. B. das Kasein der Milch, einige Sexualprodukte usw., oder wie sich die Hilfsstoffe bilden, die der Körper wieder bei der Verarbeitung anderer chemischer Stoffe benötigt, wie z. B. die Säure des Magensaftes, die Fermente. Soll weiter erklären, auf welchen Wegen die Stoffe im Körper verteilt werden, wie sie vom Darm ins Blut, vom Blut in die Gewebe gelangen, und worauf die selektiven Fähigkeiten der verschiedenen Zellen verschiedenen Stoffen gegenüber beruhen. Soll weiter den Zutritt des Sauerstoffes und die Vorgänge bei den Oxydationen klarstellen, welche dem Organismus die nötige Energie liefern, und noch vieles andere. Hier handelt es sich also um ganz etwas anderes als bei der sogenannten physiologischen Chemie: hier sollen dynamische Verschiebungen untersucht werden: ein Vorgang soll vom Anfangsstadium zum Endstadium verfolgt werden, unter Aufdeckung aller dazwischenliegenden Phasen. Hier tritt also die rein chemische Orientierung in den Hintergrund, und die biologische Fragestellung beherrscht das Feld, wenn auch, wie bereits gesagt, die Methodik zum großen Teil eine chemisch-analytische sein wird. Aber es treten zwei weitere Methoden als wesentlich neu hinzu: die Beobachtung am lebenden Körper, häufig mit Zuhilfenahme des Experiments am lebenden Organ oder Organismus; es tritt aber ferner hinzu die physikalisch-chemische Messung der interkurrierenden Prozesse, soweit diese zu verfolgen sind.

Wollte man also eine Darstellung der gesamten Biochemie geben, so müßte man diese biologische Auffassung als die übergeordnete zur Leitlinie wählen: man müßte eine Darstellung der chemischen Vorgänge in der lebenden Substanz geben, und die rein chemischen und analytischen Daten an den geeigneten Stellen unterbringen. Ein solches Lehrbuch existiert noch nicht, das diese Grundidee wirklich streng durchführt; es ist auch vielleicht noch gar nicht möglich, es zu schreiben, weil

die Lücken in dem Aufbau einer dynamischen Biochemie noch zu gewaltig sind. Auch die besten Lehrbücher ziehen Kompromisse zwischen der rein biologischen und der chemischen Orientierung des Materials; und wenn auch Kompromisse in der Disponierung eines Buches immer unerfreulich sind, es scheint wohl noch nicht anders zu gehen. Am wenigsten aber geht es in einer kurzen Einführung für den Anfänger, wie sie dies Buch geben soll.

Ohne den Standpunkt, den ich hier eingenommen habe, im einzelnen weiter zu verteidigen, möchte ich folgendes bemerken: Ich habe im wesentlichen die chemische Orientierung benutzt, und zwar in folgender Art:

Der erste Hauptteil bringt die wichtigsten chemischen Stoffe des Tierkörpers in systematischer Anordnung, unter Berücksichtigung ihrer chemischen Zusammenhänge und ganz kurzer Angabe der wichtigsten Konstanten.

Aber ich habe doch der biologischen Auffassung einige wesentliche Konzessionen gemacht. Bei allen Körperklassen habe ich weitergehende Ausführungen über die biologische Bedeutung dieser Substanzen, Entstehung, Wert und Abbau im Tierkörper angeschlossen, als dies sonst in so kleinen Werken der Fall war.

Im zweiten Hauptteil andererseits habe ich auch den Versuch gemacht, wenigstens die allerwichtigsten Vorgänge oder sagen wir besser die relativ am besten aufgeklärten im Zusammenhange darzustellen, wie z. B. den Stoffwechsel, die Verdauung, wobei dann für die chemischen Einzeldaten auf den ersten Teil verwiesen wird. Außerdem finden sich dort am passenden Orte die allerwichtigsten Angaben über die Zusammensetzung der Gewebe, Sekrete usw. So ist also auch diese Einteilung ein Kompromiß zwischen einer rein chemischen und einer rein biologischen Orientierung. Daß ich mich endlich auf die Tierwelt, und zwar vor allem auf die Säugetiere beschränkt habe, bedarf bei der didaktisch notwendigen Abtrennung dieses Gebietes keiner speziellen Begründung.

Systematischer Teil.

Die chemischen Stoffe des tierischen Körpers.*)

I. Die Stoffe mit offenen Kohlenstoffketten.

(Aliphatische Reihe.)

---

*) Die anorganischen Bestandteile des Tierkörpers werden an dieser Stelle nicht gesondert behandelt. Soweit es sich um einfache Salze handelt, ist an ihnen nichts zu beschreiben, und soweit sie (P, S, J) in komplexen Verbindungen auftreten, werden sie dort erwähnt. Die Bedeutung der anorganischen Stoffe wird im II. Hauptteil behandelt werden.

I. Einfachste Verbindungen der Fettreihe.

Von den zahlreichen Verbindungen, die sich von den Kohlenwasserstoffketten mit offenem Kohlenstoffgerüst, den Kohlenwasserstoffen der sogenannten aliphatischen Reihe ableiten lassen, findet sich in der tierischen Substanz nur ein außerordentlich kleiner Teil vor; viel weniger als in den Pflanzen. Schon die Anzahl der chemischen Gruppierungen, die überhaupt im Tierkörper vorkommen, ist sehr beschränkt. Im wesentlichen finden wir nur Körper aus der Gruppe der Alkohole, der Fettsäuren und ihrer einfachsten Derivate, von denen besonders die Aminosäuren als Baustoffe der Eiweißkörper außerordentlich wichtig sind, einige Ketone und Ketonsäuren, sowie ferner noch einige komplizierte schwefel- und phosphorhaltige Verbindungen. Endlich spielt noch die Gruppe der Säureamide in Form des Harnstoffes und seiner Derivate eine große Rolle. Aber auch innerhalb der einzelnen Gruppen finden wir mit wenigen Ausnahmen nur immer einige wenige Vertreter. Eine größere Anzahl von tierischen Stoffen liefern eigentlich nur die einfachen Karbonsäuren und deren wichtigste Derivate, ihre Ester, die ja die Konstituenten der tierischen Fette darstellen, und die Aminosäuren. Von wichtigeren Gruppen sind z. B. gar nicht vertreten die Aldehyde und die Kohlenwasserstoffe selbst. Von letzteren sei an dieser Stelle nur das Methan CH_4 erwähnt, obgleich es auch nicht in der tierischen Substanz selbst entsteht, sondern ausschließlich durch Gärungsprozesse im Darmkanal vieler Tiere, namentlich der Pflanzenfresser. Insofern spielt es aber indirekt eine physiologische Rolle im Stoffwechsel und sei deswegen hier nicht gänzlich übergangen, da es sich auch, vom Darm her resorbiert, in den Blutgasen und in der Ausatmungsluft wiederfinden läßt.

Es seien nunmehr die einfachsten Kohlenstoffverbindungen der tierischen Substanz hier nach ihren natürlichen Gruppen geordnet und in ihren genetischen Zusammenhängen dargestellt. Wir beginnen mit den einfachsten, stickstofffreien Derivaten der Kohlenwasserstoffe, den Alkoholen.

1. Alkohole.

Von den einwertigen Alkoholen der Fettreihe kommen nur einige wenige als wirklich konstituierende Stoffe tierischer Materie vor, und zwar einige höhere Alkohole, die Bestandteile tierischer Wachse sind.

Die niederen Alkohole kommen zwar bei anderen biologischen Vorgängen, wie den Gärungen, vor, nicht aber als eigentliche Körperbestandteile.

Im tierischen Gewebe findet sich von allen niederen Alkoholen nur der Äthylalkohol.

Wasserhelle Flüssigkeit vom Sp. G. 0,79, Kp. 78,4°.

Wie der Alkohol der tierischen Gewebe entsteht, ist eine noch nicht einwandfrei beantwortete Frage. Nach einigen Autoren soll er im Darm durch Gärungen entstehen und einfach resorbiert sein, es ist aber wahrscheinlicher, daß er unter bestimmten, bisher nicht bekannten Bedingungen durch Fermente aus Zucker entsteht, ganz ähnlich wie bei der Hefegärung. (Näheres s. S. 89 bei Zucker.) *Stoklasa* will solche Gärungsfermente aus sterilen tierischen Organen gewonnen haben, während andere seine Resultate auf Bakterien zurückführen.

Von höheren Alkoholen kommen folgende vor:

Cetylalkohol, $C_{16}H_{33}OH$, findet sich im Walrat sowie im Fett der Bürzeldrüse der Vögel, auch im Bienenwachs.

Oktadecylalkohol, $C_{18}H_{37}OH$ ebenfalls im Walrat und der Bürzeldrüse.

Myricylalkohol, auch Melissylalkohol genannt, im Bienenwachs.

Die Alkohole sind in diesen Wachsen an verschiedene höhere Fettsäuren gebunden, auf die wir unten zurückkommen werden.

Der bei weitem wichtigste tierische Alkohol ist das dreiwertige **Glycerin** von der Formel:



$$CH_2 \cdot OH \cdot CHOH \cdot CH_2OH.$$

Es ist ein wesentlicher Bestandteil aller echten Fette, die aus Glycerinestern, hauptsächlich der Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure, bestehen, sowie als Phosphorsäureester der wichtigsten Phosphatide (S. **44**).

Das Glycerin ist eine dicke, süß schmeckende Flüssigkeit, leicht löslich in Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther und Chloroform. Es erstarrt bei ca. —20° und siedet bei 290°.

Nachweis: Beim Erhitzen mit wasserentziehenden Mitteln, z. B. Borsäure, bildet sich ein äußerst heftiger Geruch nach Akrolein.

Eine quantitative Bestimmung beruht darauf, daß Glycerin bei der Oxydation mit Permanganat in Oxalsäure übergeht, die als Calciumsalz bestimmt wird.

Glycerin kommt nicht frei in tierischen Geweben vor (vielleicht Spuren im Blut), sondern ausschließlich in Esterbindung in den Fetten und Phosphatiden. Wenn die Fette im Organismus gespalten werden, so wird es freigesetzt und verbrannt, oder zum Aufbau von Kohlehydraten (Glykogen) verwendet.

Die fünf- und sechswertigen Alkohole sind wegen ihrer engen Beziehungen zur Zuckergruppe dort kurz erwähnt.

2. Die Fettsäuren.

Von den einfachen gesättigten Monocarbonsäuren der Formel $C_nH_{2n+1}COOH$ spielen nur wenige in biologischen Substraten eine Rolle. Wichtig daneben sind einige Oxysäuren, sowie vor allem die Aminosäuren, und zwar sowohl solche einbasischer als auch zweibasischer Säuren.

a) Gesättigte einbasische Säuren.

Außer den verschiedenen Säuren, welche die Fette und Wachse zusammensetzen, kommt eigentlich nur noch Ameisensäure als Produkt des Tierkörpers in Betracht.

Ameisensäure, HCOOH, findet sich frei im Afterdrüsensekret der Ameisen. Leicht bewegliche, in Wasser ösliche Flüssigkeit, stark reduzierend, ätzend.

Die höheren Fettsäuren werden mit zunehmendem Molekulargewicht immer weniger löslich in Wasser, sind aber mit Wasserdämpfen noch bis zu höheren Gliedern flüchtig. Die noch höheren Glieder sind feste Massen, leichter als Wasser, von relativ niedrigem Schmelzpunkt, nicht mehr flüchtig mit Wasserdampf. Die natürlichen Fettsäuren sind bis C_{22} fast immer normale, d. h. mit unverzweigter Kette, darüber hinaus enthalten sie ein tertiäres C-Atom.

Die niederen Glieder, bis etwa zur Capronsäure, sind biologisch dadurch wichtig, daß sie durch Bakterienwirkung aus den Aminosäuren, indirekt also aus den Proteinen entstehen können. Dabei tritt also eine Abspaltung der Aminogruppe, bei zweibasischen Säuren auch der einen Carboxylgruppe ein. Bei den Säuren C_5 bis C_{10} tritt dabei optische Aktivität auf (*Neuberg*). So entsteht Buttersäure aus Glutaminsäure usw. Ebenso aber entstehen einige Fettsäuren durch Bakterien aus Kohlehydraten, namentlich Buttersäure.

Reihe	Name	Formel	Sp.°	Kp.°	Sp. G.
C_1	Ameisensäure	$H \cdot COOH$	+8,6	101	1,22
C_2	Essigsäure	$CH_3 \cdot COOH$	+16,7	118	1,05
C_4	Norm. Buttersäure	$CH_3(CH_2)_2 \cdot COOH$	—8	162	0,98
C_5	N. Valeriansäure	$CH_3(CH_2)_3 \cdot COOH$	—58	185	0,956
C_6	N. Capronsäure	$CH_3(CH_2)_4 \cdot COOH$	—1,5	205	0,925
C_8	N. Caprylsäure	$CH_3(CH_2)_6 \cdot COOH$	+16,5	237	0,91
C_{10}	N. Caprinsäure	$CH_3(CH_2)_8 \cdot COOH$	+31,4	201*)	0,93
C_{12}	Laurinsäure	$C_{11}H_{23} \cdot COOH$	44°	225*)	0,875
C_{14}	Myristinsäure	$C_{13}H_{27} \cdot COOH$	+53,8	250*)	0,86
C_{16}	Palmitinsäure	$C_{15}H_{31} \cdot COOH$	62	268*)	0,85
C_{18}	Stearinsäure	$C_{17}H_{35} \cdot COOH$	69,2	287*)	0,845
C_{26}	Cerotinsäure	$C_{25}H_{51} \cdot COOH$	78	—	—
C_{30}	Melissinsäure	$C_{29}H_{59} \cdot COOH$	90	—	—

*) Bei vermindertem Druck (100 mm Hg).

Essigsäure und *Propionsäure* entstehen bei der Fäulnis und ähnlichen bakteriellen Prozessen, finden sich deshalb in Spuren in organischen Produkten, im Harn, Schweiß, Faeces.

Essigsäure bildet sich wahrscheinlich auch im *Stoffwechsel*. Sie wird vielleicht z. T. weiter oxydiert, z. T. aber geht sie in Acetessigsäure über, oder durch Anlagerung von Ammoniak in *Glykokoll* (S. 21).

Buttersäure entsteht ebenfalls sowohl bei der Eiweißfäulnis als bei verschiedenen Gärungen von Kohlehydraten. Findet sich deshalb in geringen Mengen überall, wo Bakterien tätig gewesen sind. Harn und Faeces enthalten stets Buttersäure. Auch eine Isobuttersäure von der Formel $(CH_3)_2CH \cdot COOH$, also eine Dimethylessigsäure, findet sich gelegentlich.

Ein regelmäßiges und wichtiges Vorkommen der Buttersäure ist das in der Kuhbutter, als Glycerinester. (*Monobutyrin*.)

Valeriansäuren. Sowohl die normale kommt bei der Fäulnis vor, als auch die optisch aktive d-Valeriansäure; ferner eine Isovaleriansäure, Isopropylessigsäure



$$(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot COOH$$

im Delphintran und als bakterielles Produkt wie die anderen erwähnten. Von den *Capronsäuren* kommen sowohl die normale als auch eine Isobutylessigsäure in der *Butter* vor, ebenso im *Kokosfett*, eine inaktive und eine d-Caprons, bei der Eiweißfäulnis. Ferner enthalten diese Fette noch einige andere Säuren, nämlich *Capryl-* und *Caprinsäure*. Caprinsäure findet sich ferner auch im Wollfett.

Laurinsäure, $C_{12}H_{24}O_2$ findet sich im Walrat (S. 32) und angeblich in der Frauenmilch. *Myristinsäure* kommt vor allem im Walrat vor. Soll sich aber auch in der Rindergalle und anderwärts vorgefunden haben.

Palmitinsäure ist eine der drei wichtigen Säuren, die die tierischen Fette zusammensetzen. Am meisten enthält Palmöl oder Japanwachs, aus dem sie rein dargestellt wird. Aus tierischem Fett kann man sie schwer isolieren, weil die Mischung mit Stearinsäure kaum zu trennen ist. Sie kristallisiert in dünnen Nadeln oder in fettigglänzenden Schuppen.

Stearinsäure am reichlichsten im Rindertalg. Kristallinische Blättchen.

Cerotinsäure ist Bestandteil vieler Wachse. Darstellung aus Bienenwachs. Kristallisiert in dünnen Nadeln.

Melissinsäure ebenfalls im Bienenwachs.

Lignocerinsäure, aus dem Pflanzenreich (Erdnußöl) längst bekannt, ist neuerdings als entscheidend wichtiger Bestandteil von tierischen Phosphatiden, z. B. des Sphingomyelins (S. 47) aufgefunden worden. Sie ist eine Isomere der normalen Säure C_{24}. Sp. 81°.

Eine noch höhere Säure von der Formel $C_{33}H_{66}O_2$ ist aus dem Wachs einer Blattlaus Psylla dargestellt worden, die Psyllasäure. Sp. 94°.

b) Ungesättigte einbasische Säuren.

Die einzig wichtige Säure dieser Reihe ist die **Ölsäure** $C_{17}H_{33} \cdot COOH$. Sie bildet als Glycerinester einen ständigen Anteil der tierischen Fette. Farbloses Öl, Sp. +14°, Sp. G. 0,898, Kp. 285°. Sie geht durch salpetrige Säure in eine stereomere Säure, die Elaidinsäure, über, die erst bei etwa 50° schmilzt. Diese Eigenschaft wird zum Nachweis der Ölsäure in flüssigen Fetten benutzt.

Die doppelte Bindung der Ölsäure liegt zwischen dem 9. und 10. Kohlenstoffatom.

Da die Ölsäure ungesättigt ist, wirkt sie reduzierend. Darauf beruht die zum histologischen Nachweis von Fetten vielbenutzte Osmiumreaktion, die eine Reduktion der Osmiumsäure OsO_4 zu niederen Oxyden darstellt, die sich im Fett mit schwarzer Farbe lösen.

Von höheren Homologen der Ölsäure seien genannt: Gadoleinsäure $C_{20}H_{38}O_2$ im Fischtran, Sp. 24,5°. Erukasäure $C_{22}H_{42}O_2$ im Rüböl, Sp. 33°. Geht analog der Ölsäure durch salpetrige Säure in die stereomere Brassidinsäure über, die erst bei 60° schmilzt.

Mehrere doppelte Bindungen enthalten einige Fettsäuren, so die Linolsäure $C_{18}H_{32}O_2$ und Linolensäure $C_{18}H_{30}O_2$, die im Leinöl und anderen Pflanzenölen enthalten sind. Sie bilden aber auch im Tierkörper einen anscheinend notwendigen Bestandteil der meisten Phosphatide, z. B. des Lecithins und Kephalins (S. 46), die auch noch andere bisher nicht identifizierte, stark ungesättigte Fettsäuren enthalten. Als Bestandteil der

pflanzlichen Nahrung werden sie auch im Tierfett abgelagert.

Eine Säure $C_{18}H_{28}COOH$ ist die Clupanodonsäure einiger Fischtrane, die auch im Kephalin (S. 46) vorkommen soll.

3. Zweibasische Säuren.

Die mehrbasischen Säuren spielen im Gegensatz zu den Fettsäuren nur eine geringe physiologische Rolle. Sie werden gelegentlich in geringer Menge im Tierkörper aufgefunden.

Oxalsäure, $(COOH)_2$, im Pflanzenreich überall zu finden, kommt in kleiner Menge im Harn, gelegentlich als Kalksalz in Blasensteinen vor.

Sie entsteht bei energischer Oxydation von Zucker. Die kleinen im Harn vorkommenden Mengen rühren wahrscheinlich aus der Nahrung her, da Oxalsäure im Tierkörper völlig unangreifbar ist. Sie könnten aber auch als Nebenprodukt beim Abbau der Zucker entstehen.

Bernsteinsäure, $\begin{matrix} CH_2 \cdot COOH \\ \cdot \\ CH_2 \cdot COOH \end{matrix}$, ist wichtig als Muttersubstanz der Asparaginsäure (S. 24) und der Weinsäure. Sie kommt gelegentlich im Harn und anderen Körperflüssigkeiten vor, wahrscheinlich von Darm her resorbiert, wo sie durch Fäulnis der Proteine entsteht. Bildet sich auch bei der Autolyse der Organe und bei der Hefewirkung, auch hier aus dem Hefeneiweiß.

Glutarsäure, $CH_2 \begin{matrix} < CH_2 \cdot COOH \\ < CH_2 \cdot COOH \end{matrix}$, Muttersubstanz der Glutaminsäure (S. 24).

4. Oxysäuren und Ketosäuren.

Von Oxysäuren spielen nur drei eine physiologische Rolle, davon sind aber zwei sehr wichtig, die Milchsäure und die β-Oxybuttersäure. Einige andere sind als Derivate der Kohlehydrate erwähnenswert.

a) Einbasische Oxysäuren.

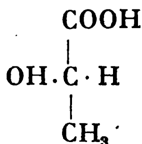
Milchsäure, $CH_3 \cdot CHOH \cdot COOH$, α-Oxypropionsäure, existiert in zwei optischen Antipoden (S. 16), von denen

nur die d-Form hier wichtig ist, die man auch Fleischmilchsäure nennt.

d-Milchsäure, Fleischmilchsäure, regelmäßiger Bestandteil fast aller tierischer Organe und des Harns. Hauptsächlich im Muskel.

Sirupöse Flüssigkeit. $[\alpha]_D = +3,5°$. Geht beim Eintrocknen in Anhydride über. Die Salze, von denen das Zinksalz charakteristisch ist, drehen links. Zinklactat $[\alpha]_D = -6,1°$; leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol.

Welche der beiden möglichen (s. u.) Konfigurationen der d-Milchsäure zukommt, ist noch nicht sicher; nach den neuesten Arbeiten ist die Konfiguration



d-, l-Milchsäure, Gärungsmilchsäure, bei zahlreichen Spaltpilzgärungen. Zinksalz schwer löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol.

Nachweis beider Milchsäuren durch Jodlösung (Jodoformprobe) oder *Uffelmann*sche Probe: die durch Zusatz eines Tropfens Eisenchlorid zu verdünntem Phenol entstandene Violettfärbung geht durch Milchsäure in Zeisiggelb über.

Die Milchsäure ist physiologisch ohne Zweifel eine höchst interessante Substanz, wenn auch ihre Rolle noch nicht gänzlich aufgeklärt ist. Sie bildet sich bei der alkoholischen Gärung durch Hefe als Nebenprodukt, und eine ganze Reihe von Gärungen durch Bakterien liefern in der Hauptsache aus Kohlehydraten Milchsäure. Sie kommt aber auch in allen Geweben vor. Die Säure, die im arbeitenden Muskel sich bildet, ist hauptsächlich d-Milchsäure, sie entsteht bei der Autolyse der Organe usw. Es ist sicher, daß die Milchsäure beim Abbau der Zucker im Organismus entsteht, und wohl unter bestimmten Bedingungen ebenso als Nebenprodukt erhalten bleibt, wie bei der Hefegärung, und ein Teil dieser Bedingungen scheint Sauerstoffmangel zu sein. Während bei Anwesenheit von Sauerstoff die hypothetischen Zwischenprodukte des Zuckerabbaus

im Tierkörper (S. 71) weiter zu CO_2 und Wasser verbrannt werden, lagern sie sich bei Abwesenheit oder Mangel dieses Gases zum Teil in Milchsäure um. Natürlich ist das Hypothese, aber viele Tatsachen der Physiologie stimmen damit überein, daß wir einen fundamentalen Unterschied zwischen dem Stoffwechsel der höheren Lebewesen und der Mikroben in bezug auf den Zuckerabbau nicht anzunehmen haben (s. auch bei Gärungsfermente). Andererseits aber spielt anscheinend die Milchsäure eine gewichtige Rolle bei der Erzeugung der Muskelkontraktion (s. d.), so daß es anzunehmen ist, daß sich stets eine gewisse Menge M. aus den Zuckern bilden muß, die dann erst weiter zersetzt wird. Die bei der Muskelkontraktion mitwirkende Milchsäure bildet sich anscheinend aus einer Vorstufe, dem Lactacidogen (*Embden*), das wahrscheinlich mit Hexosephosphorsäure, S. 59 identisch ist. Freilich hat aber die Milchsäure wohl noch eine andere Quelle, sie kann auch im Tierkörper aus dem Alanin (α-Aminopropionsäure), einem wichtigen Baustein der Proteine, sich bilden (*Neuberg* und *Langstein*). $CH_3CH(NH_2) \cdot COOH + H_2O = CH_3CHOH \cdot COOH + NH_3$. Direkte Versuche sprechen in der Tat dafür, daß Milchsäure auch ein Stoffwechselprodukt der Eiweißkörper sein kann, womit ihre Rolle als noch wichtiger erschiene. Immerhin wird wohl ihre Entstehung aus Zuckern als die vorwiegende Quelle anzusehen sein.

Die zweite wichtige Oxysäure ist die **β-Oxybuttersäure**, $CH_3 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot COOH$.

Nur die l-Form kommt physiologisch in Betracht. Glashelle Tafeln, Sp. 50°. $[\alpha]_D = -23°$. Geht durch Oxydation in Acetessigsäure über.

Über ihre Entstehung im Stoffwechsel siehe bei Acetessigsäure (S. 19).

Cerebronsäure, ein Bestandteil des Cerebrins (S. 49) ist eine α-Oxypentacosansäure $C_{24}H_{48}{<}^{OH}_{COOH}$ mit verzweigter Kette, von derselben Formel wie die Lignocerinsäure, aus der sie bei der Oxydation entsteht. $[\alpha]_D = 4{,}16$, Sp. 106°.

b) Zweibasische Oxysäuren.

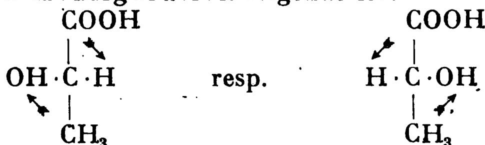
Weinsäure, $\begin{matrix} CHOH \cdot COOH \\ \cdot \\ CHOH \cdot COOH \end{matrix}$, existiert wegen ihrer beiden asymmetrischen C-Atome in 3 verschiedenen Formen, einer d-, l- und i-Weinsäure, wozu natürlich noch die d-, l-Form, die Traubensäure*), kommt. Im Pflanzenreich kommt die d-Weinsäure vor. Sie steht in naher Beziehung zu den Tetrosen (s. bei Zucker).

Ebenso gehören zu den Pentosen die verschiedenen Stereomeren der Trioxyglutarsäure und zu den Hexosen die der Tetraoxyadipinsäure $COOH(CHOH)_4COOH$, so Zuckersäure zu Glucose, Schleimsäure zu Galaktose usw.

Von höherbasischen Oxysäuren kommt die Zitronensäure $CH_2 \cdot COOH \cdot C(OH) \cdot COOH \cdot CH_2 \cdot COOH$ ständig in der Milch vor.

Prinzipien der Stereochemie. An den Weinsäuren ist zuerst der Gegensatz zwischen den „optischen Antipoden" sonst absolut strukturgleicher Substanzen durch die klassischen Forschungen *Pasteurs* scharf präzisiert worden. Sie bildeten dann wieder das Fundament für die großartige Theorie *van't Hoffs* über die Asymmetrie der Kohlenstoffatome, aus der die Stereochemie, die Lehre von der Lagerung der Atome im Raum, nicht nur in der Ebene, erwachsen ist.

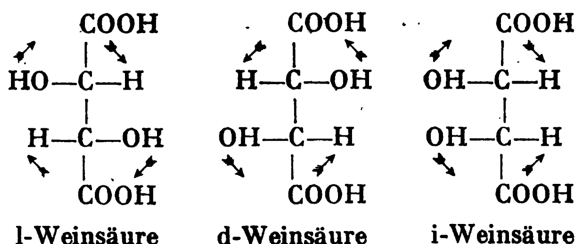
Ein C-Atom ist dann asymmetrisch, wenn es mit 4 verschiedenen Gruppen gebunden ist. So ist ein einfaches Beispiel die Milchsäure, $CH_3 \cdot \overset{*}{C}HOH \cdot COOH$, bei der das gesternte $\overset{*}{C}$-Atom das asymmetrische ist. Solche Stoffe mit einem asymmetrischen C-Atom bilden zwei Stereomere, die sich nur durch die Verschiedenheit der optischen Drehung unterscheiden. So gibt es zwei Milchsäuren, eine dextrogyre (d-) und eine laevogyre (l-), deren Konfiguration folgende ist:



*) Von dieser, Acid. racemicum, haben alle diese inaktiven Mischformen ihren Namen erhalten.

Man sieht, daß die Richtung des Weges z. B. vom OH zum H bei beiden Formeln die umgekehrte ist: es sind Spiegelbilder. Außer diesen beiden optisch aktiven Formen gibt es stets noch eine Mischform beider, die sogenannte racemische (d-, l-) Form. Diese ist eine einfache Mischung oder auch eine lockere Verbindung der aktiven Formen.

Komplizierter wird die Sache, sobald mehr als ein asymmetrisches C vorhanden ist. Dann gibt es eine ganze Reihe von Stereomeren, deren Anzahl von der der asymmetrischen C abhängt. Vor allem aber treten schon von 2 asymmetrischen C an die wirklich inaktiven Formen auf, die mit den racemischen nichts zu tun haben, sondern darauf beruhen, daß innerhalb des Moleküls selbst sich eine neue Symmetrie herstellt, welche die optische Aktivität aufhebt. Bei 2 asymmetrischen C finden sich also zunächst 3 Stereomere, so bei der Weinsäure, die folgende Konfigurationen aufweisen:



l-Weinsäure d-Weinsäure i-Weinsäure

Die beiden ersten Formen sind wieder Spiegelbilder wie bei der Milchsäure, bei der dritten dagegen verläuft der Weg vom OH zum H desselben C-Atoms in der einen Hälfte des Moleküls entgegengesetzt wie in der anderen, dadurch wird eben die optische Aktivität beseitigt. Sobald mehr als 2 asymmetrische C vorhanden sind, steigt die Zahl der Stereomeren schnell. Es gibt dann mehrere optisch aktive Paare, die voneinander auch chemisch verschieden sind, und außerdem in den Fällen, wo es zu einer inneren Symmetrie kommt, noch optisch inaktive Formen. Solche treten nur dann auf, wenn die beiden Endgruppen der Moleküle gleich sind,

sonst nicht, weil eben nur dadurch die inneren Symmetrien entstehen können.

So gibt es z. B. von den Zuckern, die am einen Ende eine Aldehydgruppe, am anderen eine Alkoholgruppe tragen, **nur** optisch aktive Formen, und zwar bei 4 asymmetrischen C 8 Paare, während bei den dazugehörigen Alkoholen, die an beiden Enden identische Alkoholgruppen tragen, es inaktive Formen gibt, wodurch die Zahl der Stereomeren auf 10 zusammenschrumpft. Alles Nähere über die Details s. bei Zuckern (S. **64**).

Zucker: $CHO \cdot \overset{*}{C}HOH \cdot \overset{*}{C}HOH \cdot \overset{*}{C}HOH \cdot \overset{*}{C}HOH \cdot CH_2OH$
= 16 Stereomere (8 optisch aktive Paare),

Alkohole: $CH_2OH \cdot \overset{*}{C}HOH \cdot \overset{*}{C}HOH \cdot \overset{*}{C}HOH \cdot \overset{*}{C}HOH \cdot CH_2OH$
= 10 Stereomere (4 Paare, 2 inaktive Formen).

c) Ketone und Ketonsäuren.

Von diesen beiden Körperklassen spielen nur zwei Vertreter eine bedeutende physiologische Rolle, das Aceton und die Acetessigsäure.

Aceton, Dimethylketon, CH_3COCH_3.

Wasserklare Flüssigkeit von charakterist. Geruch, Kp. 56,3°. Mischbar mit Wasser, Alkohol und Äther.

Nachweis durch die Jodoformprobe mit Jod und Kalilauge, sowie durch Rosafärbung mit Nitroprussidnatrium und Essigsäure (*Legal*sche Probe) und durch unlösliche Niederschläge mit Quecksilbersulfat.

Acetessigsäure, Diacetsäure, CH_3COCH_2COOH.

Farblose Flüssigkeit. Spaltet beim Kochen CO_2 ab und geht in Aceton über.

Nachweis durch Eisenchlorid, rote Farbe, die beim Erhitzen verschwindet (*Gerhardt*sche Probe). Unterscheidung von Aceton: Sie gibt mit Aminoacetophenon und Natriumnitrit nach Zusatz von HCl purpurviolette Färbung.

Acetessigsäure entsteht durch Oxydation von β-Oxybuttersäure, in die sie durch Reduktion umgekehrt übergeführt werden kann.



$$CH_3 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot COOH \rightleftarrows CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH.$$

Brenztraubensäure $CH_3CO \cdot COOH$, dicke Flüssigkeit, ist sehr wahrscheinlich ein Zwischenprodukt des Zuckerabbaus, da sie durch ein Ferment Carboxylase in

Acetaldehyd + CO_2 übergeht. $CH_3CO \cdot COOH = CH_3CHO + CO_2$ (*Neuberg*) (S. 71).

Physiologie der „Acetonkörper". Unter diesem Namen faßt man drei Stoffe zusammen, die physiologisch zusammengehören: Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure.

Diese Körper sind normalerweise keine Endprodukte des Stoffwechsels, sie erscheinen niemals im normalen Harn. Wohl aber treten sie unter bestimmten pathologischen Zuständen gemeinsam im Harn auf, Aceton als flüchtige Verbindung dann auch in der Ausatmungsluft. Die wichtigste dieser abnormen Bedingungen ist der schwere Diabetes, bei dem oft erhebliche Mengen dieser Stoffe ausgeschieden werden. Andere Bedingungen sind z. B. Inanition oder auch die bloße Entziehung von Kohlehydraten.

Indessen ist zum mindesten die Acetessigsäure aller Wahrscheinlichkeit nach ein normales Stoffwechselzwischenprodukt. Sie entsteht nach neueren Untersuchungen beim Abbau der Fettsäureketten im Tierkörper, so daß ihre Bildung ein integrierendes Moment des Fettstoffwechsels sowie des Eiweißstoffwechsels zu sein scheint. Wahrscheinlich entsteht sie auch synthetisch aus 2 Mol. Essigsäure, die ihrerseits beim Abbau gebildet wird. Nur wird sie im normalen Stoffwechsel weiter verändert, entweder direkt oxydiert oder vielleicht unter Synthese zu Zuckern oder Fettsäuren aufgebaut. Ihr Auftreten im Harn wäre dann also eine Störung des weiteren Abbaus. Aceton ist zweifellos nur ein sekundäres Produkt, das aus der Acetessigsäure durch Abspaltung von Kohlendioxyd entsteht. Zweifelhaft ist aber noch ihr Verhältnis zur β-Oxybuttersäure. Früher nahm man allgemein an, daß primär die Oxybuttersäure und aus ihr erst sekundär durch Oxydation die Acetessigsäure entstehe. Dies ist jedoch zweifelhaft geworden. Es erscheint als sicher, daß jedenfalls auch umgekehrt aus der Acetessigsäure durch Reduktion β-Oxybuttersäure entstehen und im Harn erscheinen kann. Daneben ist aber wohl auch der umgekehrte Modus als möglich

2*

anzusehen. Es handelt sich hier um eine leicht umkehrbare Reaktion, bei der je nach den Umständen die eine oder andere Richtung überwiegen kann.

Es ist hier einer der wichtigen Fälle zu verzeichnen, wo eine Anomalie uns die Möglichkeit gibt, in das komplizierte Getriebe der chemischen Vorgänge im Organismus einen Blick zu tun. Nur der Umstand, daß bisweilen die Kräfte versagen, die zum weiteren Abbau der „Acetonkörper" beitragen, hat auf diese Frage hingelenkt, und durch experimentelle Untersuchungen hat man dann den Schleier weiter lüften können. Ähnliche Fälle werden wir noch öfters kennen lernen. Jedenfalls können wir also mit ziemlicher Sicherheit daran festhalten, daß die Acetessigsäure und wahrscheinlich auch die β-Oxybuttersäure normale Abbaustufen im Umsatz der Fettsäuren und Aminosäuren darstellen, die sonst weiter verändert werden; unter bestimmten abnormen Bedingungen, nämlich dann, wenn kein oder nur wenig Zucker gleichzeitig verbrennt, erhalten bleiben und dann im Harn ausgeschieden werden.

5. Aminosäuren.

Die Bedeutung der Aminosäuren als Spaltprodukte der Proteine wird bei der Besprechung dieser Körperklasse gewürdigt werden; an dieser Stelle seien nur die wichtigsten Daten über die speziellen Eigenschaften der Aminosäuren der Fettreihe gegeben.

Die Aminosäuren enthalten neben dem Carboxyl COOH noch die basische Aminogruppe $-NH_2$; sie zeigen deshalb die Eigenschaften amphoterer Stoffe, d. h. sie können sowohl Anionen wie Kationen bilden, geben also sowohl mit starken Säuren wie mit starken Basen Salze. Da sie alle mit Ausnahme des Glykokolls ein asymmetrisches C-Atom enthalten, so sind sie optisch aktiv, doch kommt in den Proteinen immer nur der eine optische Antipode, und zwar manchmal die d-, manchmal die l-Form, vor.

Bei der synthetischen Darstellung entstehen immer die racemischen Formen. Wollte man also die natürlich vorkommenden Aminosäuren selbst synthetisieren, so mußte man

diese racemischen Formen in die beiden Komponenten spalten, was bei den meisten auch gelungen ist. Meist benutzt man dazu die Salze mit optisch aktiven Alkaloiden, z. B. Brucin oder Strychnin, am besten nach vorheriger Überführung der Aminosäuren in die Benzoylverbindungen; dann zeigen die beiden entstehenden optisch aktiven Salze genügend verschiedene Löslichkeitsverhältnisse, um sie trennen zu können. Mit diesen und anderen Methoden ist es bei den meisten Aminosäuren gelungen, die synthetisch gewonnenen racemischen Formen zu trennen und zu den natürlich vorkommenden optisch aktiven Säuren zu gelangen.

Charakteristisch sind meist die Verbindungen mit Naphtalinsulfosäure und Naphtylisocyanat, bisweilen auch die Benzoylverbindungen, sowie die Kupfersalze. Die niederen Glieder schmecken süß.

Verbindungen von der Form $RCH \left< \begin{matrix} NH \cdot CO \cdot NH_2 \\ COOH \end{matrix} \right.$, die **Uraminosäuren**, sind synthetisch hergestellt und kommen vielleicht im Proteinmolekül vor.

a) Monoaminosäuren.

Glykokoll, Aminoessigsäure,



$CH_2NH_2 \cdot COOH$,

findet sich frei und als Hippursäure im Harn, ferner in der Galle als Glykocholsäure (s. S. 100), usw.

Monokline Kristalle, leicht löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol und Äther. Sp. 240°. Süßer Geschmack.

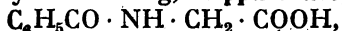
Sein charakteristisches Esterchlorhydrat,



$HCl \cdot NH_2CH_2COOC_2H_5$,

kristallisiert in Nadeln vom Sp. 144°.

Die Benzoylverbindung, **Hippursäure,**



$C_6H_5CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$,

findet sich ständig im Harn von Pflanzenfressern, kann aber auch bei anderen Tieren durch Fütterung mit Benzoesäure erzeugt werden.

Kristalle vom Sp. 187,5°. Schwer löslich in Wasser, leicht in Alkohol, schwerer in Äther. Daneben findet sich im Harn bisweilen noch die **Phenacetursäure**, gepaart aus Glykokoll und der bei der Eiweißfäulnis im Darm entstehenden Phenylessigsäure (S. 94).

Bedeutung der Hippursäurebildung.

Die Kupplung von Benzoesäure an Glykokoll ist das älteste bekannte Beispiel einer **Synthese** im **Tierkörper**, eines Vorganges, den man früher als den Pflan-

zen allein zukommend angesehen hatte. Heute wissen wir, daß zwar die synthetischen Prozesse in der Pflanze quantitativ überwiegen, daß sie aber auch im tierischen Stoffwechsel eine unentbehrliche Rolle spielen. Während aber die meisten Synthesen bei der Bildung von Körpersubstanzen, z. B. Proteinen oder Depotstoffen, Fett und Glykogen, eintreten, hat dieses Beispiel einer Synthese einen anderen Sinn. Es handelt sich hier um eine sogenannte Entgiftungsreaktion. Ein dem Körper zugeführtes, in vielen Fällen auch ein im Körper selbst oder im Darmkanal entstehendes Gift wird durch Kuppelung an einen anderen Stoff in eine unschädliche Form gebracht und in dieser durch die Niere entfernt. In diesem Fall, wo es sich um eine Säure handelt, wird das basische Glykokoll benutzt, das im Tierkörper als Spaltprodukt der Proteine zur Verfügung steht; in anderen Fällen, wo es sich um Elimination von Phenolen usw. handelt, geschieht die Kupplung an Schwefelsäure oder auch Glukuronsäure (s. auch S. 80). Der Ort dieser Synthesen ist meist die Leber, andererseits findet z. B. die Hippursäurebildung beim Hunde (nicht beim Kaninchen) fast allein in der Niere statt, wie Versuche am „überlebenden Organ" ergeben haben. Es hat sich ferner ergeben, daß bei Zufuhr von Benzoesäure so große Mengen Hippursäure ausgeschieden werden, daß die vorhandene Glykokollmenge unmöglich ausgereicht haben kann (die man ja aus der umgesetzten Eiweißmenge annähernd berechnen kann); es muß also unter diesen Umständen eine Neubildung von Glykokoll aus anderen Aminosäuren oder durch Anlagerung von NH_3 an Essigsäure stattgefunden haben.

d-Alanin, d-Aminopropionsäure,



$$CH_3 \cdot CH(NH_2)COOH.$$

Süßschmeckende Nadeln vom Sp. etwa 300^0 · $[\alpha]_D = + 2{,}7^0$. d-Alanin wird durch Hefe glatt vergoren, während der optische Antipode unberührt bleibt. So kann man die Komponenten trennen.

Das erhaltene l-Alanin kann man nun merkwürdigerweise in d-Brompropionsäure und diese in d-Alanin über-

führen. Es kehrt sich dabei also die Konfiguration um. Diese wichtige, öfters beobachtete Erscheinung nennt man die „*Walden*sche Umkehrung“.

d-Aminobuttersäure ist kürzlich als Spaltprodukt des Lupineneiweiß gefunden worden. Aus Casein hat man angeblich eine inaktive Aminoisobuttersäure isoliert.

d-Valin, Aminoisovaleriansäure,

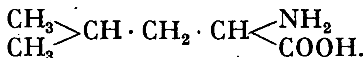


$$(CH_3)_2CH \cdot CH(NH_2)COOH.$$

In den Eiweißkörpern nur spärlich aufgefunden; schwer von Leucin zu trennen.

Nadeln, ziemlich schwer löslich in Wasser; leicht in Methylalkohol, schwach süß schmeckend. Sp. 315°. $[\alpha]_D = + 6{,}42°$. Chlorhydrat $[\alpha]_D = + 29°$.

l-Leucin, α-Aminoisobutylessigsäure (Aminocapronsäure),

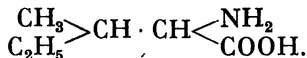


$$\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CH_3}{>}CH \cdot CH_2 \cdot CH{<}\genfrac{}{}{0pt}{}{NH_2}{COOH.}$$

Schon 1818 von *Proust* aufgefunden. Wegen seiner geringen Löslichkeit in Wasser und Alkohol sowie seiner charakteristischen Kristallform besonders leicht bei der Eiweißspaltung nachzuweisen.

Leucin schmeckt nicht mehr süß, leicht bitter. Sp. ca. 297° unter Zersetzung; $[\alpha]_D = - 10{,}34°$, Chlorhydrat $- 15{,}9°$. Charakteristisch das schwachblaue, schwerlösliche Cu-Salz.

d-Isoleucin, Methylaethylaminopropionsäure,



$$\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{C_2H_5}{>}CH \cdot CH{<}\genfrac{}{}{0pt}{}{NH_2}{COOH.}$$

Ist erst neuerdings von *F. Ehrlich* entdeckt worden, da es von Leucin schwer quantitativ zu trennen ist.

Charakteristisch ist die Löslichkeit des Cu-Salzes in Methylalkohol. Isoleucin ist erheblich leichter löslich in Wasser als Leucin; $[\alpha]_D = + 9{,}70°$, Chlorhydrat $= +36{,}8°$.

Eine d-α-Aminonormalcapronsäure, das Norleucin, ist von ***Abderhalden*** bei der Hydrolyse von Nervensubstanz gefunden worden; wahrscheinlich auch sonst vorhanden.

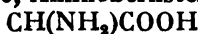
Eine Oxyaminosäure ist das **l-Serin,** α-Amino β-oxypropionsäure, $CH_2OH \cdot CH{<}\genfrac{}{}{0pt}{}{NH_2}{COOH}$, kommt besonders reichlich in der Seide vor.

Kristalle, ziemlich leicht löslich in Wasser, unlöslich in

Alkohol. Sp. 245° unter Zersetzung; $[\alpha]_D = -6{,}8°$, Chlorhydrat $+ 14{,}45°$.

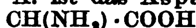
Aminoderivate von zweibasischen Säuren sind Asparaginsäure und Glutaminsäure, beides wichtige Eiweißspaltprodukte.

l-Asparaginsäure, Aminobernsteinsäure,



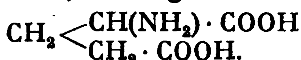

1827 entdeckt. Kristalle, ziemlich schwer löslich in Wasser, saurer Geschmack. $[\alpha]_D = -2{,}3^0$, Chlorhydrat $+26{,}5^0$.

Ein Amid der A. ist das Asparagin




das in großen Mengen in grünen Pflanzen usw. vorkommt. Da es im Darm der Herbivoren durch Bakterien zu Eiweiß aufgebaut werden kann, ist es für die Ernährung wichtig (vgl. bei Verdauung).

d-Glutaminsäure, Aminoglutarsäure,



1866 entdeckt.

Charakteristisch und für die direkte Abscheidung aus Eiweißspaltungsprodukten wichtig ist das Chlorhydrat, das in starker HCl so gut wie unlöslich ist.

Kristalle, löslich in 100 Teilen Wasser. Sp. 213° unter Zersetzung; $[\alpha]_D = +10{,}5°$.

Auch das dem Asparagin entsprechende Amid der Glutaminsäure, das Glutamin kann im Stoffwechsel auftreten; wenigstens tritt nach Zufuhr von Phenylessigsäure beim Menschen Phenylacetylglutamin (Kuppelung s. o.) im Harn auf, das anscheinend nicht erst aus Phenylacetylglutaminsäure sekundär entsteht (*Thierfelder*).

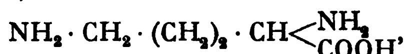
Glutaminsäure geht leicht in Pyrrolderivate über (S. 101), sowie bei der Fäulnis in Buttersäure (S. 10), unter glatter Abspaltung von NH_3 und CO_2.

b) Diaminosäuren.

Bei der Fällung von Proteinspaltungsgemischen mit Phosphorwolframsäure scheidet man im wesentlichen eine

Gruppe von 3 Substanzen ab, die man früher als Hexonbasen zusammenfaßte: Lysin, Arginin und Histidin. Das Histidin hat aber eine gänzlich andere Konstitution (S. 102), während Lysin und Arginin einigermaßen zusammengehören, da das Arginin seinerseits ein Derivat des dem Lysin nahe verwandten Ornithins ist.

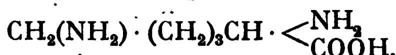
Ornithin, *α*-, *δ*-Diaminovaleriansäure,



$$NH_2 \cdot CH_2 \cdot (CH_2)_2 \cdot CH{<}^{NH_2}_{COOH},$$

findet sich im Hühnerharn nach Fütterung von Benzoesäure als Benzoylornithin. Es vertritt also hier das Glykokoll der Hippursäure (S. 21). Bei der Spaltung der Proteine durch Säuren bildet es sich nicht, da es im Arginin gebunden bleibt.

Lysin, *α*-, *ε*-Diaminocapronsäure,



$$CH_2(NH_2) \cdot (CH_2)_3CH \cdot {<}^{NH_2}_{COOH}.$$

Noch mangelhaft untersucht.

Charakteristisch das Pikrat und die Dibenzoylverbindung: Lysursäure.

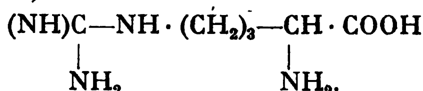
Bei der Fäulnis und bei abnormen Stoffwechselvorgängen z. B. Cystinurie (S. 26) gehen Ornithin bzw. Lysin unter Abspaltung von CO_2 in die entsprechenden Diamine über, die also gelegentlich im Harn vorkommen. Ornithin liefert Tetramethylendiamin,



$$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2,$$

auch Putrescin genannt, Lysin Pentamethylendiamin oder Cadaverin.

d-Arginin hat die Formel einer Guanidin-*α*-aminovaleriansäure,



$$\underset{\underset{NH_2}{|}}{(NH)C}—NH \cdot (CH_2)_3—\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH} \cdot COOH.$$

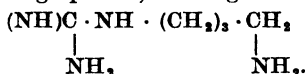
Es ist also eine Verbindung von Ornithin mit Harnstoff.

Auch synthetisch aus Ornithin dargestellt.

d-Arginin bildet leicht in Wasser lösliche Kristalle. Sp. ca. 207° u. Zersetzung. Es reagiert stark alkalisch und gibt

gut krist. Salze. Charakteristisch sind die Doppelsalze mit $AgNO_3$.

Eine dem Arginin ähnliche, um ein CO_2 ärmere Substanz findet sich im Heringssperma, das Agmatin.



$$(NH)C \cdot NH \cdot (CH_2)_3 \cdot CH_2 \quad (NH_2 \text{ an C und an } CH_2).$$

Es steht also zum Arginin in demselben Verhältnis wie Putrescin zum Ornithin.

Arginin gibt bei der Spaltung mit Alkalien Ornithin und Harnstoff. Dieselbe Spaltung bewirkt auch ein Ferment der Organe, namentlich der Leber, die Arginase. Da dieser Vorgang zweifellos auch im Stoffwechsel vor sich geht, haben wir eine Quelle der Harnstoffbildung aus Eiweiß aufgedeckt. Näheres siehe Proteine.

Eine Diaminotrioxydodekancarbonsäure $C_{12}H_{26}N_2O_5$ ist aus Casein erhalten worden. Noch sehr ungenügend bekannt.

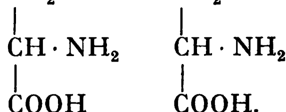
---

6. Schwefelhaltige Stoffe.

Wahrscheinlich ist der gesamte Schwefel der einfachen Proteine in Form einer einzigen Verbindung vorhanden, die bei der Spaltung entsteht, des l-Cystins. Die Proteide enthalten außerdem noch komplizierte Schwefelsäureester, vgl. S. 82.

Das Cystin ist das Derivat einer Thioaminopropionsäure, des Cysteins, $CH_2(SH) \cdot CH{<}^{NH_2}_{COOH}$.

Zwei Moleküle Cystein vereinigen sich unter Abgabe von Wasserstoff zum **Cystin** $CH_2—S—S—CH_2$



$$\begin{array}{ll} CH_2—S—S—CH_2 & \\ | \qquad\qquad\quad | & \\ CH \cdot NH_2 \quad CH \cdot NH_2 & \\ | \qquad\qquad\quad | & \\ COOH \qquad COOH. & \end{array}$$

l-Cystin bildet bisweilen Harnsteine, in denen es schon 1810 *Wollaston* aufgefunden hat. Es kommt ferner bei einer ganz eigenartigen Stoffwechselanomalie, der Cystinurie, im Harn vor.

Charakteristische sechsseitige Tafeln, unlöslich in Wasser, Alkohol und verdünnter Essigsäure; löslich in stärkeren Säuren und in Alkalien. $[\alpha]_D$ in Norm. $HCl = -222°$.

Cystein resp. Cystin stehen in genetischem Zusammenhang mit einer weiteren schwefelhaltigen Substanz des Tierkörpers, dem **Taurin**, Aminoaethansulfonsäure
$CH_2 \cdot SO_3H$
|
$CH_2 \cdot NH_2$, in die Cystein durch Oxydation und CO_2-Abspaltung übergeht. Taurin findet sich frei in den Muskeln von Mollusken und im Blut der Selachier; bei höheren Wirbeltieren nur in der Galle, und zwar an Cholsäure gebunden als Taurocholsäure (s. S. 100); diese wird zweifellos im Organismus aus Cystin gebildet. Der weitere Weg der Zersetzung führt wahrscheinlich zur Isaethionsäure $CH_2(OH) \cdot CH_2 \cdot SO_3H$, die glatt zu CO_2 und H_2SO_4 verbrannt wird. Die Schwefelsäure erscheint dann als Salz oder an aromatische Verbindungen gekuppelt im Harn.

Taurin bildet Kristalle, leicht löslich in heißem Wasser, unlöslich in Alkohol und Äther.

Bei dieser Gelegenheit sei erwähnt, daß noch einige andere schwefelhaltige Stoffe gelegentlich im Tierkörper gefunden worden sind. Bekannt ist das ganz singuläre Vorkommen freier Schwefelsäure im Speichel einer Schnecke, Dolium Galea, während sonst natürlich nur Sulfate, diese aber ganz allgemein, als Stoffwechselprodukt aller schwefelhaltigen Verbindungen auftreten. Schwefelsäure findet sich ferner fast regelmäßig im Harn gebunden an aromatische Stoffe, in den sogenannten Ätherschwefelsäuren (s. S. 94). Auch Aethylsulfid $(C_2H_5)_2S$ kommt im Harn vor.

Ferner aber finden sich fast überall, vor allem im Speichel, geringe Mengen von Rhodanaten, Sulfocyanverbindungen, so Rhodankalium, KCNS. Welche Rolle diese Substanzen spielen und wie sie entstehen, ist nicht bekannt.

Aus der Tatsache, daß nach Eingabe von Nitrilen sich Rhodan im Harn vorfindet, könnte man schließen, daß auch im Stoffwechsel die Rhodanate aus Nitrilen sich bilden, die etwa bei den Veränderungen der Aminosäuren durch Oxydation als Nebenprodukte entstehen könnten. Dann wäre die

Umwandlung der sehr giftigen Nitrile durch Anlagerung von Schwefel zu den ungiftigen Rhodanaten als eine Entgiftungsreaktion aufzufassen, ähnlich wie die Kupplung von Giften an Glykokoll usw. (S. 21). Jedoch ist diese Auffassung noch durchaus hypothetisch, da die Bildung von Nitrilen im tierischen Organismus unerwiesen und unwahrscheinlich ist.

7. Säureamide: Harnstoff und Derivate.

An die Aminosäuren schließt sich zwanglos die Besprechung einer Gruppe von stickstoffhaltigen Stoffen an, deren Ausgangspunkt das Amid der Kohlensäure, der Harnstoff ist.

Harnstoff, Urea, bisweilen $\overset{+}{U}$ geschrieben, Carbamid, $CO\begin{smallmatrix}<NH_2\\<NH_2\end{smallmatrix}$, ist das alleinige Endprodukt des normalen Eiweißabbaus bei Säugetieren (bei den Vögeln nicht). Zum Teil entsteht er aus Arginin (S. 25), zum überwiegenden Teil aber durch Abspaltung der NH_3-Gruppe aus den Aminosäuren und Anlagerung von CO_2.

Es ist dies also ein synthetischer Vorgang und einer der wichtigsten und am längsten bekannten solcher Prozesse im Tierkörper. Diese Synthese geht vorwiegend in der Leber vor sich, wie experimentell erwiesen werden konnte. Schaltet man die Leber aus dem Stoffwechsel aus, so wird die synthetische Harnstoffbildung erheblich eingeschränkt, das Ammoniak der Aminosäuren tritt dann als Ammonsalz, zum Teil an Milchsäure gebunden, in den Harn über.

Als Ausscheidungsprodukt des Eiweißstoffwechsels kommt Harnstoff natürlich reichlich im Harn vor, findet sich aber auch sonst in geringer Menge, so im Blut, Transsudaten und Organen. Auffallend ist sein reiches Vorkommen im Blute der Haifische.

Wasserfreie Nadeln vom Sp. 130°, sehr leicht löslich in Wasser, schwerer in Alkohol, unlöslich in Äther, Essigäther und Chloroform.

Gibt mit Säuren Salze, von denen das Nitrat charakteristisch ist. Wichtig sind außerdem die Doppelsalze mit Schwermetallsalzen, namentlich das Quecksilbernitratsalz (*Liebig*sche Bestimmung des Harnstoffs, historisch wichtig, jetzt veraltet).

Durch Säuren wird Harnstoff in NH_3 und CO_2 ge-

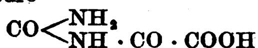
spalten, wenn man unter Druck erhitzt. Dasselbe bewirkt ein Enzym Urease, das in einigen Pflanzensamen, z. B. Sojabohne, und Bakterien vorkommt. (Fäulnis des Harns, Auftreten ammoniakalischen Geruchs in Klosetts und Jauchegruben.) Diese Reaktion wird neuerdings zur quantitativen Bestimmung des Harnstoffs benutzt, indem das NH_3 abgesaugt, in Schwefelsäure aufgefangen und dann maßanalytisch bestimmt wird. Salpetrige Säure spaltet Stickstoff ab, ebenso unterbromige Säure (Bestimmung des Harnstoffs nach *Hüfner*; Messung des gebildeten N.) Beim Erhitzen gibt Harnstoff Biuret $NH<{CO-NH_2 \atop CO-NH_2}$, das der bekannten rosenroten Reaktion mit $CuSO_4$ den Namen gegeben hat.

Harnstoff kann natürlich auch synthetisch dargestellt werden. Historisch berühmt ist die Umlagerung von Ammoniumcyanat in Harnstoff durch Erhitzen (*Wöhler* 1828).

Carbamidsäure, $CO<{NH_2 \atop OH}$, kommt als Salz im Harn vor, besonders nach Ausschaltung der Leber. Sie ist wahrscheinlich eine Vorstufe des Harnstoffs bei der Synthese, da sie bei entleberten Tieren giftig wirkt.

Die freie Carbamidsäure ist unbeständig, zerfällt bei der Freisetzung aus ihren Salzen sofort in NH_3 und CO_2.

Harnstoff bildet mit einer Reihe von Säuren Verbindungen, die man als Ureide bezeichnet. Das Ureid der Oxalsäure, die Oxalursäure

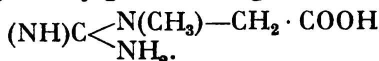


$$CO<{NH_2 \atop NH} \cdot CO \cdot COOH$$

findet sich als Ammonsalz im normalen Harn.

Guanidin, $C(NH)<{NH_2 \atop NH_2}$, findet sich in Pflanzensamen und als Nebenprodukt bei der Autolyse der Gewebe. Erhalten zuerst durch Oxydation von Guanin. Ist vielleicht als Vorstufe des Kreatins (s. u.) und als Reizstoff im Muskel ein normales Stoffwechselprodukt entweder der Proteine (aus dem Arginin) oder der Purine. Auch Methylguanidin findet sich im Muskel (Fleischextrakt) (s. a. im II. Hauptteil bei Parathyreoidea). Guanidinderivate sind zwei wichtige Stoffe des Tierkörpers, das Kreatin und das Kreatinin.

Kreatin, Methylguanidinessigsäure,

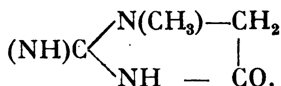


1834 von *Chevreuil* in den Muskeln aufgefunden. Es ist in der Tat der charakteristische Muskelstoff, der sich fast nur dort vorfindet und aus dem Fleischextrakt dargestellt werden kann. Auch synthetisch hergestellt.

Durchsichtige harte Prismen mit einem Kristallwasser, leicht löslich in heißem Wasser, schwerer in kaltem, schwer in Alkohol, unlöslich in Äther.

Durch Erwärmen mit verdünnter H_2SO_4 geht es über in sein Anhydrid

Kreatinin,



das ein regelmäßiger Harnbestandteil der Säuger ist. Es kommt auch im Blut und Muskel vor.

Wasserfreie Prismen, auch in Wetzsteinformen, leicht löslich in Wasser, sehr schwer löslich in Alkohol, nicht in Äther. Charakteristisch ist das schwerlösliche Chlorzinkdoppelsalz. Alkalien führen es in Kreatin über.

Nachweis: *Weyl*sche Reaktion, Rotfärbung mit Nitroprussidnatrium und Natronlauge.

Die Physiologie dieser beiden Körper ist noch höchst unklar. Es ist nicht einmal die prinzipiell wichtigste Frage entschieden, ob sie aus dem Abbau der Proteine stammen. Wahrscheinlich ist es allerdings; doch werden auch Cholin und Guanidin, d. h. Lipoide und Nukleinsäuren als mögliche Vorstufen angesehen. Das Kreatin entsteht jedenfalls durch Prozesse im Körper selbst, es stammt nicht nur aus der Nahrung, und Kreatinin ist mit einiger Wahrscheinlichkeit als ein Umwandlungsprodukt des Kreatins aufzufassen, das dann als unbrauchbar durch den Harn entfernt wird. Kreatinin findet sich nämlich auch im Hungerharn und im Harn von Neugeborenen. Es sind auch in der Leber und anderen Organen Fermente aufgefunden, die diese Überführung von Kreatin in Kreatinin bewirken. Doch tritt

auch Kreatin im Harn auf, z. B. bei Kohlehydratmangel. Das Hauptproblem aber ist die Bildung des Kreatins. Sie ist jedenfalls keine Funktion des Proteinumsatzes. Da sie hauptsächlich im Muskel stattfindet, so liegt es nahe, sie als eine Art Eigenstoffwechsel der Muskelmasse unabhängig vom Gesamtumsatz des Körpers aufzufassen. Wahrscheinlich hängt sie aber nicht von der Muskelarbeit, sondern vom Tonus ab (s. a. b. Muskel).

Eine ganze Reihe von Stoffen, die vermutlich mit dem Kreatin chemisch und biologisch verwandt sind, lassen sich außerdem noch im Muskel resp. Fleischextrakt auffinden: Carnosin (S. 102), Carnitin, Novain, Oblitin, Neosin, Vitiatin, Myokynin usw.; sie sind noch relativ wenig bekannt. Zum Teil gehen sie anscheinend auch in den Harn über.

II. Wachse, Fette und Phosphatide.

In der tierischen Substanz spielen zwei Arten von Säureestern eine große Rolle, nämlich die Ester einwertiger Alkohole der Fettreihe und diejenigen des Glycerins. Erstere sind die wesentlichen Bestandteile der Wachse, letztere der Fette. Als stickstoff- und phosphorhaltige Derivate der Fettsäuren charakterisiert sich eine wichtige Gruppe komplizierter chemischer Stoffe, die Phosphatide.

1. Die Wachse.

Wachse finden sich in der Natur sowohl im Pflanzenreich als auch bei wirbellosen Tieren weit verbreitet. Es dient das Wachs stets als Schutz der jungen Tiere gegen äußere Einflüsse, ein Bestreben, das sich bei der Verwendung des Bienenwachses zur planmäßigen Herrichtung von festen Gehäusen ausgebildet hat.

Unter den tierischen Wachsen sind die wichtigsten folgende:

Wachse der Blattläuse. Hier ist zu nennen das chinesische Wachs von Coccus cerifera in China, das industriell gewonnen wird. Es besteht hauptsächlich aus Cerylcerolat. Ferner das Coccerin der Cochenille, ein bei 101° schmelzendes Wachs, schließlich das Psyllawachs aus Finnland von einer Blattlaus Psylla alni, das aus psyllasaurem Psyllaalkohol (S. 12)

besteht. Ein ähnlicher Alkohol findet sich auch im Hummelwachs. Auch das Mückenfett steht den Wachsen nahe.

Am wichtigsten ist das **Bienenwachs**, das im wesentlichen aus der in Alkohol löslichen Cerotinsäure und dem Myricin, dem bei 64^0 schmelzenden Palmitinsäuremyrycylester besteht. Bei den Bienen ist sichergestellt, daß sie nicht etwa pflanzliche Wachse aufnehmen und nur unwesentlich verändern, sondern daß sie das Wachs in ihrem eigenen Stoffwechsel aus Zuckern aufbauen.

Wachse höherer Tiere. Hier finden wir eigentlich nur 2 fettartige Sekrete, die einwertige Alkohole als wesentliche Bestandteile enthalten. Es ist dies das Bürzeldrüsensekret der Vögel, das zum Schutz des Gefieders vor Wasser benutzt wird und aus Estern des Oktadecylalkohols besteht, und das Walrat.

Das **Walrat** ist ein Fett, das vor allem beim Pottwal (Physeter makrocephalus) vorkommt, hauptsächlich in einer großen Drüse am Schädel, aber in kleineren Behältern weit an der Oberfläche verbreitet. Das Fett enthält einen flüssigen, wenig bekannten Anteil, sowie einen festen, das eigentliche Walrat, Spermaceti, das im wesentlichen aus Palmitinsäurecetylester besteht. Auch dieses Hautfett dient zum Schutze vor dem Seewasser.

Die Talgsekrete der anderen Wirbeltiere und des Menschen sind relativ wenig untersucht. Sie enthalten, wie am Wollfett der Schafe nachgewiesen, eine ganze Menge komplizierter Ester, darunter auch solche einwertiger Alkohole, aber vor allem das spezifische Produkt Cholesterin, das eine ganz andere Zusammensetzung aufweist (S. 96).

2. Die echten Fette.

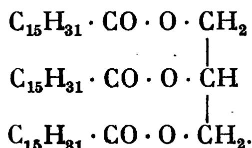
a) Allgemeine Eigenschaften.

Weitaus die wichtigsten Ester der tierischen Substanz sind die Ester des Glycerins, welche die Fette zusammensetzen. Die eigentlichen Fette des Tierkörpers bestehen fast ausschließlich aus den Triglyceriden dreier Fettsäuren, der Palmitinsäure, der Stearinsäure und der Ölsäure. In den Fetten tieri-

scher Sekrete, z. B. der Butter, sowie in den Fetten niederer Wirbeltiere, namentlich der Fische, kommen auch Glycerinester anderer ungesättigter Fettsäuren vor, wie z. B. der Clupanodonsäure. Auch einige pflanzliche Öle, wie das Olivenöl, sind in ihrer Zusammensetzung den tierischen Fetten sehr ähnlich.

Da die flüssigen Fette für Kerzenfabrikation und als Nahrungsmittel weniger wertvoll sind, werden ihre ungesättigten Fettsäuren neuerdings vielfach durch Reduktion mit Hilfe metallischer Katalysatoren, z. B. Nickel, in feste Säuren übergeführt (Härten der Öle).

Die Triglyceride der genannten Fettsäuren können synthetisch erhalten werden, wenn man die entsprechenden Fettsäuren mit Glycerin erhitzt (*Berthelot*). Es sind dann alle drei Alkoholgruppen des Glycerins durch Säurereste ersetzt. Das Tripalmitin hat z. B. die Formel:



$$\begin{array}{l} C_{15}H_{31} \cdot CO \cdot O \cdot CH_2 \\ \qquad\qquad\qquad\quad | \\ C_{15}H_{31} \cdot CO \cdot O \cdot CH \\ \qquad\qquad\qquad\quad | \\ C_{15}H_{31} \cdot CO \cdot O \cdot CH_2. \end{array}$$

Das reine Tripalmitin schmilzt bei 62°, das Tristearin bei 71,5°, das Triolein bei — 4°. In den Fetten sind diese drei Glyceride in sehr wechselndem Verhältnis verbunden, wodurch die Differenzen im Schmelzpunkt der Fette ihre Erklärung finden. Ölsäurereiche Fette sind entweder überhaupt flüssig, Öle, oder schmelzen sehr leicht, wie z. B. Gänsefett; stearinreiche, wie Rindertalg, schmelzen erst bei höherer Temperatur. Eine völlige Trennung der Triglyceride aus den Fetten ist sehr schwierig.

Das, was man gewöhnlich als Fett bezeichnet und durch Auspressen oder Ausschmelzen tierischer Gewebe erhält, enthält noch verschiedene Verunreinigungen, wie z. B. die sogenannten Lipoide, Farbstoffe usw. Reine Fette erhält man dann daraus durch verschiedene Prozeduren, namentlich Lösen in Äther.

Alle Fette zeigen folgende übereinstimmende Eigenschaften:

Sie sind löslich in warmem Alkohol, in Äther, Benzol, Chloroform und Ligroin, unlöslich in Wasser und Salzlösungen.

Beim Erhitzen an der Luft fangen sie bei etwa 200° allmählich an, sich zu zersetzen, und verbreiten dabei einen charakteristischen brenzlich-beißenden Geruch, der auf einer Bildung von Acrolein aus dem Glycerin beruht. Diese Probe ist wichtig für die Erkennung echter Fette im Gegensatz zu äußerlich fettartigen Substanzen, den Mineralölen, Vaseline usw., die aber aus Kohlenwasserstoffen bestehen.

Das Ranzigwerden der Fette an der Luft beruht auf oxydierenden Vorgängen, wohl vor allem an der Ölsäure.

Die Verseifung der Fette, d. h. die Zerlegung in Glycerin und die entsprechenden Säuren, kann auf verschiedene Weise geschehen, nämlich durch überhitzten Wasserdampf, durch Säuren oder Alkalien, oder durch spezifische, überall im Tier- und Pflanzenreich vertretene Fermente, die Lipasen, die eine große physiologische Bedeutung haben (s. S. 39).

Bei der Hydrolyse durch Alkalien entstehen neben Glycerin die Alkalisalze der Fettsäuren, die Seifen.

b) Untersuchung der Fette.

Da bei einer Untersuchung der Fette zu praktischen Zwecken, speziell zur Unterscheidung verschiedener tierischer Fette, an eine Isolierung der einzelnen Bestandteile nicht gedacht werden kann, so hat man eine Reihe von Kennzeichen ausgearbeitet, die zur Vergleichung und Unterscheidung ausreichen. Es sind dies folgende:

1. Der Schmelzpunkt. Wie bereits erwähnt, hängt dieser Punkt bei den tierischen Fetten im wesentlichen von dem Verhältnis der Ölsäure zu den anderen Fettsäuren ab, sowie wiederum, ob mehr Palmitin oder mehr Stearin vorhanden ist. Mischungen von Palmitinsäure und Stearinsäure schmelzen zwischen 62° und 69°. Ein Gehalt an Ölsäure von 50% drückt den Schmelzpunkt bereits auf 51° herab. Die einzelnen tierischen

Fette haben eine ziemlich konstante Zusammensetzung und somit auch einen ziemlich konstanten Sp. So z. B. Rind etwa 45°, Schwein etwa 40°, Gans etwa 32°.

2. Die Säurezahl. Da die meisten Fette auch etwas freie Fettsäuren enthalten, so kann man eine geringe Menge Alkali zusetzen, ehe die Reaktion gegen Phenolphtalein alkalisch wird. Diese Zahl in Milligramm KOH nennt man die Säurezahl, deren Größe also ein Maß für den Anteil an freien Fettsäuren ist.

Man löst zu dem Zweck die Fette in Alkoholäther und setzt so lange alkoholisches Kali zu, bis Phenolphtalein gerötet wird; so ergibt 1 g Rindertalg eine Säurezahl von 0,5 bis etwa 10, Schweinefett 1—20, Menschenfett nicht mehr als 2 mg Kali.

3. Die Verseifungszahl gibt im Gegensatz dazu an, wieviel neutrale Ester sich im Fett befinden. Sie wird ausgedrückt durch die Milligramm KOH, die verbraucht werden, um die nach dem Verseifen entstandenen Fettsäuren zu neutralisieren.

Zu dem Zweck werden die Fette in der Hitze mit alkoholischen KOH verseift, und der Überschuß mit HCl zurücktitriert. Je mehr neutrale Ester der höheren Fettsäuren die Fette enthalten, desto höher wird die Verseifungszahl. Sie beträgt z. B. für die gewöhnlichen tierischen Fette durchweg ca. 195 mg KOH pro Gramm Fett. Dagegen zeigen andere Fette, z. B. Butter und einige Pflanzenfette, niedere Zahlen, was vor allem davon herrührt, daß neben den Triglyceriden noch andere unverseifbare Stoffe, wie Cholesterin, und höhere Alkohole in den Fetten enthalten sind. Die Verseifungszahlen für die reinen Triglyceride betragen:

Palmitin	209
Stearin.	189
Olein	190

so daß die durchschnittliche Zahl der tierischen Fette von etwa 195 in der Mitte dieser drei Normalzahlen liegt.

4. Die Jodzahl gibt an, wieviel Jod in Prozenten seines Gewichtes Fett zu addieren vermag, sie ist dem-

gefunden werden kann. Die Hauptstellen dafür sind die Unterhautgewebe, das Muskelgewebe und das Knochenmark. Solche Versuche sind an Hunden mit Hammeltalg, mit Leinöl, an Kühen mit Kokosöl und Sesamöl usw. ausgeführt worden, wobei die fremden Fette sogar in die Milch und andere Sekrete übergehen. Natürlich findet diese Ablagerung fast reinen körperfremden Fettes offensichtlich nur dann statt, wenn man eben zu Versuchszwecken sehr große Mengen eines Fettes verfüttert*). In der Norm bildet bei gewöhnlicher Nahrung jedes Tier sein eigenes Fett aus, indem es von den zugeführten Fetten einen Teil stärker angreift als andere Teile. So schwanken die einzelnen Tierfette nur unbedeutend um eine Durchschnittszusammensetzung herum. Diese allerdings hängt sehr wesentlich von der täglichen Nahrung ab. Die spezifische Zusammensetzung der Körperfette drückt doch immer den Einfluß aus, der durch die Aufnahme ganz bestimmter Fette ausgeübt wird. Deshalb sind die einzelnen Tierfette eben je nach der üblichen Nahrung recht verschieden.

Nach *Abderhalden* muß man ferner unterscheiden zwischen dem von der Nahrung abhängigen Fett der Fettdepots und dem Fett der eigentlichen Körperzellen. Dies soll ebenso wie die Proteine einen absolut spezifischen, von der Nahrung unabhängigen Charakter tragen.

Diese Normalzusammensetzung eines Tierfettes wird aber auch dadurch erreicht, daß das in den Organen deponierte Reservefett durchaus nicht nur aus Fetten der Nahrung sich bildet. Es entsteht nämlich auch Fett im Stoffwechsel neu, und zwar aus anderen Nährstoffen, vor allem aus den Kohlehydraten. Wie wir dort sehen werden, werden diese zum Teil als Glykogen abgelagert; bei reicher Kohlehydratfütterung indessen geht ein beträchtlicher Teil davon in Fette über, wofür die Mästung von Fettgänsen mit ausschließlicher Kohle-

*) Es gilt auch nicht für alle Fette. So wird z. B. Walrat (S. 32) zwar resorbiert, aber nach der Spaltung verschwindet der Cetylalkohol, und die Palmitinsäure wird an Glycerin zu Palmitin gebunden.

hydratfütterung das bekannteste Beispiel ist. Auch aus Eiweiß kann, wenn auch vielleicht auf Umwegen, Fett entstehen. Jedenfalls finden solche Reduktionsprozesse, bei denen die relativ sauerstoffarmen Fette aus Kohlehydraten und ähnlichen Substanzen entstehen, ständig im Körper dann statt, wenn eine reichliche Überernährung vorhanden ist. Dann bilden sich auch bei fast oder ganz fettfreier Kost große Fettdepots aus. Bei der Pflanze ist die Bildung von Fetten aus Kohlehydraten wohl der einzige Modus der Entstehung, so daß schließlich alle Fette einmal aus Kohlehydraten entstanden sind. Der Weg des Überganges ist noch dunkel. Doch darf man wohl annehmen, daß nicht die Zucker direkt, sondern ihre Abbauprodukte (S. 71) sich zu längeren Ketten kondensieren und dann reduziert werden.

Die Zufuhr des Nahrungsfettes zu den Geweben geschieht in großen Zügen in folgender Art: Ein kleiner Teil der Fette passiert wohl die Darmwand unverändert in emulgiertem Zustande, die Hauptmenge jedenfalls wird durch die fettspaltenden Fermente des Magens und Darmes, die Lipasen, in Fettsäure und Glycerin gespalten, und beide Teile für sich, die Fettsäuren in Form von Seifen, resorbiert.

Bei beiden Prozessen spielt die Galle eine sehr lebhaft fördernde Rolle (s. d.).

Aber schon in der Darmwand tritt wiederum eine (wenigstens partielle) Vereinigung beider Komponenten ein, und das Fett wird nun als Neutralfett in den Lymphwegen*) weitergeführt, um schließlich ins Blut und mit ihm zu den Geweben zu gelangen, in denen es nun entweder unter Abbau direkt zu den Leistungen der Zelle herangezogen wird oder zunächst als Reserve abgelagert, thesauriert wird.

Dort bleibt es liegen, bis der Körper infolge ungenügender Ernährung dazu übergeht, sein Reservefett zu verwerten, abzubauen. Auf welche Weise dies

*) Wo vielleicht noch weitere Synthesen in den Leukocyten stattfinden.

den Begriff „Lipoid“ rein physiologisch zu fassen, als einen Sammelbegriff für eine Reihe von Substanzen, die gerade durch ihre Löslichkeit in Äther, Chloroform usw. eine lebenswichtige, aber im einzelnen noch wenig geklärte Rolle spielen. Chemisch ist mit dem Begriff nicht viel anzufangen, da die Lipoide Körper ganz differenter Natur enthalten. So würde z. B. die gegebene Definition dahin führen, daß auch echte Fette, wie auch Fettsäuren, da auch sie durch Äther extrahierbar sind, zu den Lipoiden zu rechnen wären; jedoch muß man dies in Kauf nehmen, da eine bessere Definition des Lipoidbegriffes eben zurzeit nicht zu geben ist. Sehen wir also davon ab, daß auch Neutralfette sich im Ätherextrakt der Zellen finden können, so haben wir vor allem zwei Gruppen von Substanzen in den Lipoiden zu unterscheiden, die freilich chemisch gar nichts miteinander zu tun haben, nämlich die Sterine einerseits und die Phosphatide andererseits. Dazu kommen noch die P-freien Cerebroside und sicherlich noch weitere, ganz ungenügend bekannte Gruppen, auf die wir noch hinweisen werden. Namentlich in der Hirnsubstanz finden sich eine ganze Reihe von Lipoiden, die noch nicht definitiv getrennt und erkannt sind. Ferner finden sich vielfach Farbstoffe lipoidähnlicher Natur, die Lipochrome.

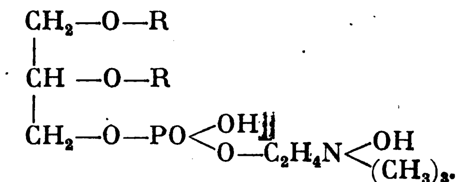
Die Sterine werden wir dort besprechen, wo sie chemisch hingehören, nämlich bei den cyclischen Verbindungen (S. 96). Hier sei vor allem die wichtige Gruppe der Phosphatide besprochen.

Die Phosphatide kann man allgemein so definieren, daß es sich um hochmolekulare Körper handelt, die insofern einen gemeinsamen Aufbau zeigen, als sie bestehen aus einer Verbindung von Glycerin mit Phosphorsäure, an die sich weiterhin ein basischer Stoff bindet, während an dem Glycerin sich Fettsäurereste anlagern. Man unterscheidet sie näher nach der Anzahl von P- und N-Atomen, die sie enthalten, und spricht demnach von Monoaminomonophosphatiden usw.

1. Monoaminomonophosphatide.

Das wichtigste und am besten studierte aller Phosphatide ist das *Lecithin* oder besser die Gruppe der Lecithine, denn es ist zweifellos, daß das Lecithin, wie man es gewöhnlich bekommt, immer noch ein Gemisch mehrerer Monoaminophosphatide ist, bei denen verschiedene Fettsäuren eine Rolle spielen. Jedenfalls aber sind diese verschiedenen Lecithine nahe verwandt, so daß wir hier der Einfachheit halber vom Lecithin als einer einheitlichen Substanz sprechen wollen.

Im Lecithin finden wir als Kern eine *Glycerinphosphorsäure*, die mit *Cholin* (S. 44) verbunden ist, während sich an die beiden noch freien Alkoholgruppen des Glycerins Fettsäuren binden. Diese können verschiedener Natur sein, und zwar kommen neben *Stearinsäure* und *Ölsäure* sicherlich noch stärker ungesättigte Säuren vor, vielleicht *Linolensäure*. Wenn wir also die Fettsäurereste als unbestimmt einfach mit R bezeichnen, gewinnen wir folgende allgemeine Formel des Lecithins.



Eine absolute Trennung der verschiedenen Lecithine ist bisher nicht gelungen; bei allen Darstellungen findet eine teilweise Zersetzung statt, und außerdem sind alle bisher dargestellten Präparate noch mit anderen unbekannten Phosphatiden verunreinigt, so daß also das Wort Lecithin einen chemisch noch sehr mangelhaften Sammelbegriff darstellt. So enthalten die Präparate aus Gehirn noch Colamin (s. S. 46).

Ein angeblich reines Distearyllecithin, das also *nur* Stearinsäure enthalten soll, ist kürzlich industriell dargestellt worden.

Das Lecithin ist in fast allen Zellen enthalten, be-

sonders reichlich z. B. im Eidotter (fast 10% der feuchten Substanz). Auch die Milch enthält mehrere Ph.

Eigenschaften: Weiche amorphe Masse, löslich in Äther, Alkohol, Benzol, $CHCl_3$, unlöslich in kaltem Aceton. Optisch aktiv. An der Luft oxydiert es sich und zieht gleichzeitig Wasser an.

Lecithin ist ein Kolloid, und zwar bildet es einen eigenartigen Grenzfall zwischen Suspensoiden und Emulsoiden. In dieser Eigenschaft zeigt es Verwandtschaft mit den Proteinen, vor allem, weil es ebenfalls als amphoterer Elektrolyt aufzufassen ist. Es bildet infolgedessen lockere Verbindungen mit Proteinen, die sogenannten Lecithalbumine (s. unten), die in den Zellen vorhanden sind. Aus diesem Grunde ist nicht alles Lecithin durch einfache Ätherextraktion den Zellen zu entziehen, weil diese lockeren Verbindungen in Äther nicht löslich sind. Wenn man aber das Eiweiß erst mit Alkohol koaguliert, kann man diese Verbindung zerlegen und auch das gebundene Lecithin gewinnen. Ähnliche lockere Verbindungen geht Lecithin auch mit Fermenten usw. ein, sowie auch mit Kohlehydraten (s. unten).

Seine kolloide Natur zeigt es auch darin, daß es mit Wasser quillt und dabei ölige Fäden usw. bildet, die sogenannte Myelinreaktion.

Bei der Spaltung durch Basen oder spezifische noch sehr wenig bekannte Fermente, die Lecithasen, zerfällt es in seine Komponenten, Fettsäuren, Glycerinphosphorsäure und Cholin.

Dies geschieht auch sicherlich im Zellstoffwechsel, so daß Cholin häufig im Organismus nachgewiesen werden kann. Sehr wahrscheinlich ist auch die synthetische Bildung von Lecithin aus diesen Spaltprodukten im Stoffwechsel, sowie aus ähnlichen Phosphatiden der Pflanzen.

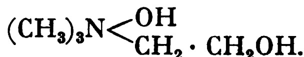
Glycerinphosphorsäure von der Formel



$$CH_2OH \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot O \cdot PO \cdot (OH)_2$$

bildet mit Baryum resp. Calcium Salze, die in kaltem Wasser leicht, in warmem schwerer löslich sind. Optisch aktiv, linksdrehend. Ein optischer Antipode ist als Spaltprodukt des Kephalins aufgefunden worden (S. 46).

Cholin, Trimethyloxaethylammoniumhydrat, ist eine sogenannte quaternäre Base. Seine Formel ist

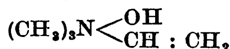


$$(CH_3)_3N{<}^{OH}_{CH_2 \cdot CH_2OH}$$

Leicht lösliche, zerfließliche Masse; gibt mit Säuren Salze. Charakteristisch ist das Doppelsalz mit Platinchlorid, das zum Nachweis dient.

Cholin findet sich vielfach in tierischen Geweben, vor allem im Blute, und spielt vielleicht eine physiologische Rolle, z. B. bei der Regulierung des Blutdruckes als Antagonist des Adrenalins (S. 92).

Um ein Molekül H_2O ärmer ist das Neurin,



das ein sehr intensiv giftig wirkendes Fäulnisprodukt (Ptomain) darstellt. Es entsteht dabei vermutlich aus dem Lecithin resp. Cholin. Bei weiterer Fäulnis bilden sich die einfachen Methylamine, die auch im Stoffwechsel, besonders der Pflanzen, aus Cholin sich bilden können, und gelegentlich im Harn vorkommen, z. B. Trimethylamin $(CH_3)_3N$.

Die Verbindungen des Lecithins mit anderen im Körper vorkommenden Substanzen haben in der physiologischen Chemie eine Rolle gespielt, weil man ihnen einen großen Anteil an der zweifellosen Bedeutung des Lecithins im Stoffwechsel zuschreiben wollte. Chemisch ist indessen trotz lebhafter Bemühungen dabei wenig Sicheres herausgekommen.

So soll es eine Verbindung von Lecithin mit Glucose geben, die auch im Blute vorkommen soll. In der Tat erhält man durch Eintrocknen einer Lösung von Lecithin und Glucose einen Rückstand, der in Äther löslich ist, was für reinen Traubenzucker nicht zutrifft. Irgendeine Veränderung mit der Glucose ist also zweifellos vorgegangen. Jedoch besitzt diese Verbindung keine konstante Zusammensetzung, und außerdem setzt sich der Zucker allmählich ab, und das Lecithin bleibt allein in der Lösung. Diese „Verbindung" hat aus diesen und anderen Gründen eine sehr zweifelhafte Existenz. Vielfach hat man ihre Identität mit dem **Jecorin** angenommen, einer Substanz, die man aus Leber, Blut usw. durch Alkoholätherextraktion isoliert hat, und deren Natur ebenfalls noch recht unklar ist. Jeder Untersucher erhielt Jecorine anderer Zusammensetzung, einige fanden sogar Schwefel darin. Mit einer einfachen Lecithinglucose ist sicherlich das Jecorin nicht identisch. Wahrscheinlich handelt es sich um Gemische verschiedener Substanzen, die in sehr lockeren, mehr physikalischen (Adsorptions-)Bindungen miteinander stehen, und unter denen vielleicht eine echte Verbindung von Glucose mit einem Phosphatide vorhanden ist. Da das Lecithin als Kolloid aufzufassen ist, hat die Existenz solcher Adsorptionsverbindungen mit

Zuckern usw. nichts Auffallendes. Als sicher charakterisierbare chemische Substanz ist weder das Jecorin noch irgendeine andere Verbindung von Lecithin mit Zuckern bekannt.

Auch mit Proteinen soll das Lecithin Verbindungen bilden. Früher sah man vielfach die Vitelline des Eidotters als solche an, doch ist es mehr als zweifelhaft, ob Phosphatidphosphor in diesen Eiweißkörpern wirklich gebunden vorkommt. Wahrscheinlich sind die Vitelline Phosphorproteide mit anders gebundenem Phosphor. Wenn aber doch ein Phosphatid darin als integrierender Bestandteil vorkommt, so ist es immer noch kein Lecithin, sondern andere, unbekannte Phosphatide. Das Lecithin selbst kommt im Eidotter frei vor.

Ebenso unsicher sind die Lecithalbumine, die man aus allerlei tierischen Organen isoliert hat. Es ist möglich, daß solche Körper existieren, aber die Beweise für ihre Selbständigkeit sind unzureichend. Auch hier handelt es sich eher um Adsorptionsverbindungen.

Andere Phosphatide. Da man bis vor ziemlich kurzer Zeit alles Lecithinähnliche meist schlankweg als Lecithin bezeichnete, so sind wir über die anderen in den Zellen vorkommenden Phosphatide noch recht ungenügend orientiert, mit Ausnahme der des Gehirns, die sehr eifrig bearbeitet sind. Erst in neuerer Zeit versucht man, das eigentliche Lecithin von anderen Phosphatiden zu trennen.

Außer dem Lecithin ist das wichtigste Monoaminomonophosphatid, das nach einigen Angaben im Menschengehirn sogar das fehlende Lecithin ersetzen soll, das **Kephalin**, das jedenfalls das wesentliche Phosphatid des Gehirns darstellt. Es kommt aber auch anderweitig, so im Eigelb, in der Nervensubstanz, in der Niere, in Blutkörpern, Nebenniere vor. Es wird durch seine Unlöslichkeit in Alkohol vom Lecithin getrennt, ist aber sicher noch ein unreines Material.

Über seine Konstitution weiß man etwas mehr als von den meisten anderen Phosphatiden. Daß es ein Monoaminophosphatid ist, ist sicher, ferner, daß es Stearinsäure und Ölsäure sowie ungesättigte Säuren enthält, von denen man eine früher Kephalinsäure nannte, die aber sicherlich mit Linolsäure (S. 12) entweder identisch oder isomer ist; außerdem soll Clupanodonsäure (S. 13) gefunden sein. Ferner soll es eine stereomere, rechtsdrehende Glycerinphosphorsäure enthalten.

Als basisches Spaltprodukt ist Colamin oder Aminoäthylalkohol $CH_2<^{OH}_{CH_2 \cdot NH_2}$ erhalten worden, der auch aus an-

deren Phosphatiden (Eigelb) entsteht, und auch im sog. „Gehirnlecithin" in großer Menge vorkommen soll.

Ein weiteres Phosphatid dieser Gruppe wurde im Rinderpankreas gefunden, das Vesaltin.

Ferner gehören dazu die **Myeline,** die in Äther schwer löslich sind und saure Eigenschaften besitzen. Näheres nicht bekannt.

2. Kompliziertere Phosphatide.

Man unterscheidet hier verschiedene Gruppen je nach dem Verhältnis P : N.

Ein Monoaminodiphosphatid ist das **Cuorin** aus dem Herzmuskel. Vom Lecithin läßt es sich durch seine Unlöslichkeit in kaltem Alkohol trennen. Sein Molekül ist weit größer als das des Lecithins, es hat die Bruttoformel $C_{71}H_{125}NP_2O_{21}$. Es enthält ebenfalls Glycerinphosphorsäure, ungesättigte Fettsäuren und einen basischen Rest, der aber nicht Cholin ist.

Es ist ebenfalls an der Luft oxydabel, sonst dem Lecithin äußerlich sehr ähnlich. Ähnliche Stoffe sind aus Leber, Niere und Eigelb hergestellt worden.

Ein Diaminophosphatid (P : 2 N) ist das **Sphingomyelin.** Es kommt im Gehirn, Blutkörpern usw. in reichlicher Menge vor. Es kristallisiert; es enthält Cholin, aber keine Glycerinphosphorsäure, sowie eine weitere Base, das Sphingosin, das auch in anderen, aber P-freien Hirnsubstanzen, den Cerebrosiden vorkommt. Es ist ein zweiwertiger Aminoalkohol von der Formel $C_{17}H_{31}(OH)_2 \cdot NH_2$, mit normaler Kohlenstoffkette, der bei Reduktion Sphingin, normales Oxyheptadecylamin liefert. Die Fettsäure ist Lignocerinsäure $C_{23}H_{47}COOH$ (S. 12).

Anscheinend ein verunreinigtes Sphingomyelin ist das sog. Carnaubon aus Niere. Es enthält neben den typischen Bestandteilen des Sphingomyelins noch Palmitin- und Stearinsäure und Galactose, also wohl Cerebroside (S. 48). Die nur aus Pflanzen bekannte Carnaubasäure $C_{24}H_{48}O_2$, nach der es benannt wurde, ist nicht darin vorhanden, der Name Carnaubon also zu streichen.

Von sonstigen, mangelhaft bekannten und in ihrer Sonderexistenz zweifelhaften Ph. seien noch erwähnt Neottin aus

Eidotter und Sahidin aus Menschenhirn, zahlreiche andere übergangen.

Endlich muß noch dem **Protagon** ein Wort gewidmet werden. Früher hielt man diese Substanz für das einzige in Betracht kommende Phosphatid des Gehirnes. Es läßt sich in der Tat eine Substanz mit bestimmten Eigenschaften kristallisiert in großen Mengen aus der weißen Hirnsubstanz darstellen, und zwar durch Extraktion mit warmem Alkohol. Trotzdem stehen heute die meisten auf dem Standpunkte, daß es nur ein Gemenge ist, und zwar von Phosphatiden, speziell Sphingomyelin, und Cerebrosiden. Nach anderer Meinung soll es sich um eine molekulare Verbindung zweier solcher Stoffe handeln.

Diese Lipoidforschungen, die ja noch, abgesehen vom Gehirn, in den ersten Anfängen stehen, haben doch schon ergeben, daß in den einzelnen Organen eine überraschende Mannigfaltigkeit von Phosphatiden vorkommt. Diese Tatsache unterstützt natürlich die moderne Ansicht von der großen Bedeutung dieser labilen Substanzen im Zelleben, und die Spezifität, welche die einzelnen Organe in dieser Hinsicht auszeichnet, kann wohl dahin gedeutet werden, daß die spezifischen Lipoide mit der Spezifität der Organtätigkeit in irgendwelchen bisher unerforschten Zusammenhängen stehen.

4. Phosphorfreie Aminolipoide.

An dieser Stelle sei eine kleine Gruppe von Lipoiden kurz erwähnt, die vorwiegend im Gehirn, aber auch in anderen Zellen vorkommen.

Es sind dies die **Cerebroside** oder Sphingogalaktoside. Es sind stickstoffhaltige, aber phosphorfreie Substanzen. Sie sind charakterisiert dadurch, daß sie aus drei Spaltstücken bestehen, nämlich Fettsäuren verschiedener Natur, unter ihnen Phrenosinsäure oder Cerebronsäure, eine verzweigte α-Oxysäure mit 25 C-Atomen, die bei der Oxydation in Lignocerinsäure übergeht (*Levene*), ferner Basen, wie z. B. dem Sphingosin und endlich Galaktose. Es sind also Glykoside

eigenartiger Natur. Wegen des Gehaltes an Sphingosin und Lignocerinsäure stehen sie dem Sphingomyelin nahe (s. o.).

Sie entstehen bei der Hydrolyse jener zweifelhaften Substanz, die man als Protagon bezeichnet, und der sie entweder nur beigemengt sind, oder in der sie als lockere Adsorptionsverbindungen mit Phosphatiden vorhanden sind.

In dieser Gruppe finden wir nun eine ganze Reihe von Substanzen, über deren chemische Individualität immer wieder Zweifel auftauchen. Die Gemische sind eben kaum zu entwirren.

Nach den neueren Forschungen von *Levene* u. a. sind die früher unterschiedenen Stoffe Cerebrin, Cerebron, Phrenosin, Pseudocerebrin und Homocerebrin chemisch identisch und nur verschiedene Gemische der beiden optischen Antipoden d-Cerebrin und l-Cerebrin. Kerasin soll anstatt Cerebronsäure Lignocerinsäure enthalten.

Außerdem gibt es aber noch andere, wie Enkephalin, sowie das Pyosin und Pyogenin aus Eiter. Über alle diese ist wenig Positives bekannt. Endlich gibt es noch den Phosphatiden ähnliche, aber an Stelle des P Schwefel enthaltende Stoffe im Gehirn, die Sulfatide.

7. Physiologie der Lipoide.

Über ihre Entstehung im Tierkörper sind wir bisher sehr mangelhaft unterrichtet. Sowohl von den Phosphatiden als auch dem Cholesterin, dem einzigen Sterin tierischer Zellen, können wir mit einiger Sicherheit annehmen, daß jedenfalls eine Quelle die entsprechenden ähnlichen Substanzen der Pflanzennahrung sind, die nur unwesentlich verändert werden. Ob sich im Tierkörper Cholesterin aus Kohlehydraten oder aus Ölsäure durch Ringschließung bilden kann, wissen wir nicht. Eine Synthese andererseits der Phosphatide aus ihren Komponenten ist wahrscheinlich. Wenigstens wissen wir, daß anorganische Phosphorverbindungen zum Aufbau organischer Substanzen dienen können, doch ist die Synthese von Phosphatiden nur für die Vögel sichergestellt. Sie bilden reichlich Phosphatide aus einer Nahrung, die fast nur anorganischen Phosphor enthält,

und legen lecithinreiche Eier. Dagegen scheinen die Säugetiere diese Fähigkeiten nicht zu besitzen (*Stepp*).

Aber auch für die Vögel, deren Fähigkeit zur Phosphatidsynthese erwiesen ist, gilt der Satz, daß sie zugrunde gehen, wenn man sie mit Nahrungsmitteln füttert, die vorher mit Äther extrahiert sind, denen also nach der ersten wahrscheinlichen Annahme die Lipoide entzogen sind, und daß ein erneuter Zusatz dieses mit Äther vorher extrahierten Materials die Tiere wiederum vor dem Zugrundegehen schützt. Es hat indessen den Anschein, als ob diese Versuche ganz anders gedeutet werden müssen. Wir stoßen hier auf eine sehr interessante, aber noch leider recht dunkle Frage der Ernährungsphysiologie. Es hat nämlich den Anschein, als ob in einer Reihe unserer gebräuchlichen Nahrungsmittel ganz spezifische Reiz- und Wachstumsstoffe vorkommen, deren Anwesenheit in der Nahrung für das Gedeihen der Tiere absolut unentbehrlich ist, die aber wieder von den Phosphatiden verschieden sind. Dabei sei hier die vorläufig noch unentschiedene Frage vollkommen ausgeschaltet, ob diese Stoffe direkt auf die Zellen in positiv günstigem Sinne wirken, oder aber, ob sie nicht vielmehr indirekt dadurch wirken, daß sie toxische Stoffe der Nahrung entgiften. Neben den erwähnten Versuchen, daß Tiere mit durch Äther extrahierter Nahrung nicht existieren können, ist man auf diese Dinge vor allen Dingen durch das Studium einiger merkwürdiger Stoffwechselerkrankungen aufmerksam geworden, von denen hier am meisten die Beri-Beri des Menschen und die ihr vollkommen analoge experimentell zu erzeugende Polyneuritis der Vögel interessieren. Hier ist der Nachweis mit absoluter Sicherheit geführt, daß Tiere und Menschen schwer erkranken, wenn man sie ausschließlich mit geschältem Reis füttert, während eine Erkrankung mit absoluter Sicherheit ausbleibt und eine bereits gesetzte geheilt werden kann, wenn man den Tieren nunmehr die vorher von dem Reis entfernte Kleie oder auch bestimmte daraus hergestellte Extrakte zu der ausschließlichen Reisnahrung gibt, und daß man dasselbe erreichen kann durch Zufügung von anderen Pflanzensamen (z. B. Bohnen), von Eiern oder Fleisch usw. Es enthält also ohne jeden Zweifel die Reiskleie, das Fleisch usw. bestimmte Stoffe, welche die schwer schädliche Wirkung des geschälten Reises vollkommen aufheben. Es sei nochmals betont, daß die Schädlichkeit des Reises in jedem Falle auf dem Mangel dieser Stoffe beruht, sei es, daß man ein spezifisches Gift in dem Reiskorn annimmt, das durch ein Gegengift der Kleie neutralisiert wird, oder annimmt, daß dem Reiskorn bestimmte absolut notwendige Stoffe fehlen, welche direkt günstig wirken.

Diese Frage ist, wie gesagt, bisher nicht zu entscheiden. Man hat diese bisher in ihrer chemischen Natur noch nicht erkannten Stoffe mit verschiedenen Namen bezeichnet. Nach

Abderhalden soll als der allgemeinste Gruppenname für alle diese Stoffe die Bezeichnung Nutramine gelten, neben der noch der von *Funk* eingeführte Name Vitamine erwähnt sei. Die chemische Natur dieser Stoffe ist anscheinend durchaus verschieden; es gibt ätherlösliche und wasserlösliche. Die ätherlöslichen sind jedenfalls von den bekannten gereinigten Phosphatiden völlig verschieden; diese sind wirkungslos. Aber auch die ganze Erscheinung ist wohl durchaus nicht einheitlich; zum Teil handelt es sich wohl einfach um das Fehlen bestimmter Baustoffe, z. B. Aminosäuren in der nötigen Menge zum Aufbau von Zellsubstanz, zum Teil aber wohl wirklich um spezifisch wirksame Stoffe. Wir kommen im Kap. Ernährung darauf nochmals zurück.

Über den physiologischen Abbau der Lipoide können wir ebenfalls nur wenig sagen. Das Cholesterin der Nahrung scheint vom Darm aufgenommen zu werden; dann findet es sich z. T. frei, z. T. in Estern im Blut und allen Zellen. Bei der Speicherung und Verteilung spielt die Rinde der Nebenniere eine noch nicht aufgeklärte Rolle. Als Hauptausscheidungsorgan ist die Leber anzusehen, so daß es mit der Galle wieder in den Darm zurückgelangt und dann zum Teil reduziert als Koprosterin (S. 97) oder umgewandelt in Gallensäuren mit dem Kote entfernt wird. Das Lecithin wird sicher zum Teil schon durch die Darmsäfte gespalten; die Spaltprodukte werden dann wohl nach der Resorption in den Zellen selbst zu spezifischen Zellipoiden wieder synthetisiert. Auch das Zellecithin kann durch Fermente der Zellen, Lecithasen, gespalten werden, so daß Cholin in die Gewebe und Sekrete gelangt. Wahrscheinlich ist auch hier wieder eine Synthese zu verschiedenen Phosphatiden möglich. Das Cholin wird vermutlich zu Aminen usw. abgebaut.

Die Bedeutung der Zellipoide, dieser Begriff freilich chemisch im weitesten Sinne gefaßt, im Haushalt des Lebens scheint eine äußerst wichtige und mannigfaltige zu sein, wenn auch ihre Erkenntnis erst im allerersten Anfange steht. Einerseits spielen diese kolloiden Stoffe eine sehr wichtige Rolle in der physikalischen Chemie der Zellen insofern, als diese wahrscheinlich mit einer Hülle aus solchen Lipoiden, der Lipoidmembran, umgeben sind. Diese ist nur für bestimmte Stoffe permeabel. Die Permeabilität der Zelle ist nun aber ent-

scheidend für die so wichtigen osmotischen Verhältnisse, die wiederum für den Austausch zwischen Blut und Geweben eine Rolle spielen. So sind denn also die Lipoide der Zellmembran sehr wesentliche Vermittler bei diesen grundlegend wichtigen Beziehungen, wenn auch sicherlich nicht die einzig ausschlaggebenden. Speziell bei der Wirkung einiger Gifte treten sie hervor. Bekanntlich wird, um ein Beispiel zu wählen, die narkotische Wirkung bestimmter Stoffe mit ihrer Lipoidlöslichkeit, also ihrer Fähigkeit, in die Zelle, vor allem die sehr lipoidreiche Nervenzelle, einzudringen, in Parallele gesetzt.

Auch die Wirkung der spezifischen Zellgifte, vor allem der hämolytischen Blutzellengifte, der Toxine, Hämolysine usw., steht in augenscheinlichen, im einzelnen noch nicht genügend geklärten Beziehungen zu den Lipoiden. Vor allem scheint es das Lecithin resp. andere Phosphatide zu sein, die in der Wirkung dieser Stoffe unentbehrlich sind. Bisweilen handelt es sich anscheinend um Spaltungen dieser Phosphatide unter dem Einfluß der Toxine, und die entstehende Ölsäure ist das eigentlich hämolytische Agens. Manche Serumreaktionen, wie z. B. die bekannte Komplementbindungsreaktion, *Wassermann*sche Reaktion, stehen in engem Zusammenhang mit Phosphatiden. Auch bei der Wirkung anderer aktiver Stoffe, insbesondere der Fermente, spielt das Lecithin eine wichtige, aber noch nicht genügend geklärte Rolle.

Auch bei dem Phänomen der Blutgerinnung scheinen Phosphatide mitzuwirken (s. d.).

Andererseits zeigt sich häufig ein gewisser Antagonismus zwischen dem Lecithin und dem Cholesterin, das geradezu als ein Antikörper gegen die mit dem Lecithin reagierenden Stoffe auftritt. So gibt Cholesterin mit Fermenten Niederschläge, wirkt als Antikörper gegen Blutgifte, wie Saponin und Schlangentoxine usw. Auf alle diese Dinge kann hier nur ganz aphoristisch hingewiesen werden, weil sie zum Teil noch nicht genügend geklärt sind, zum Teil ihre nähere Erörterung nicht in den Plan dieses Buches gehört.

Darüber hinaus mehren sich neuerdings die Stimmen,

die den Lipoidkörpern eine ganz generelle Wichtigkeit im Ablauf der Lebensvorgänge in den Zellen zuschreiben. Diese leicht zersetzlichen, chemisch aktiven Kolloidsubstanzen sollen durch ihre Fähigkeit, lockere Verbindungen mit den wichtigsten Nährstoffen, den Zuckern und den Proteinen zu geben, unentbehrlich beim Umsatz dieser Substanzen und ihrem Transport vom Blute in die Gewebe und umgekehrt sein. Auf die rätselhaften spezifischen „Nutramine“ haben wir bereits oben hingewiesen. Die Tatsache, daß anscheinend jedes Gewebe seine spezifischen Lipoide enthält, wird mit der Spezifität der Gewebsfunktionen in Zusammenhang gebracht. Speziell für die Nervenfunktion wird ihnen besondere Wichtigkeit zugeschrieben, wie man denn in der Tat bei schweren Degenerationen der nervösen Substanz eine Lecithinverarmung des Körpers konstatieren konnte. Andererseits enthalten die endokrinen Drüsen relativ sehr erhebliche Mengen an Phosphatiden. Wie sich diese äußerst interessanten Dinge weiter entwickeln werden, steht dahin. Durch diese wenigen Hinweise soll nur das Ziel gewiesen werden, dem diese im einzelnen noch unreifen Ideen zustreben.

IV. Die Kohlehydrate.

1. Die Zucker.

Unter dem alten Namen Kohlehydrate versteht man eine große Gruppe von Substanzen, deren äußerliches Merkmal darin besteht, daß sie auf ein C-Atom immer ein Molekül Wasser enthalten. Dies träfe natürlich auf eine ganze Menge sonst völlig zusammenhangloser Stoffe zu; und in der Tat beschränkt sich diese Bezeichnung auf ein viel engeres Gebiet, nämlich die Zucker und ihre komplexen Derivate. Chemisch ist aber auch mit dieser alten Bezeichnung nicht viel anzufangen, weil logischerweise wieder Derivate der Zucker eingerechnet werden, die nicht gerade diese „Kohlehydrat“zusammensetzung haben. Eigentlich ist also der Begriff Kohlehydrat nur noch ein physiologischer, umschließend eine Gruppe chemischer Stoffe von größter Bedeutung, deren wich-

bestimmung sowohl zum Nachweis als zur quantitativen Analyse sehr viel angewendet, und zwar benutzt man meist Metallsalze in alkalischer Lösung.

Die wichtigsten Proben siehe unten bei Nachweis und Bestimmung.

2. Optische Aktivität.

Wegen des Vorhandenseins asymmetrischer C-Atome zeigen die Zucker eine optische Aktivität. Diese ist für die verschiedenen Zucker verschieden groß, für je ein Paar aber gleich groß, und nur in der Richtung verschieden, so daß man von optischen Antipoden spricht. Die optische Aktivität ist also — mit gewissen Einschränkungen s. u. — eine Konstante. Die „spezifische Drehung" $[\alpha]$ ist definiert durch die wirkliche Drehung, reduziert auf $100^0/_0$ige Lösung der aktiven Substanz. Meist benutzt man die Rohrlänge 10 cm und das Licht der Natriumlampen mit der Spektrallinie D. Dann schreibt man also die spezifische Drehung

$$[\alpha]_D = \frac{100 \cdot \alpha}{l \cdot c} \; (+ = \text{rechts-}, \; - = \text{linksdrehend})$$

wobei die einzelnen Buchstaben bedeuten: α den beobachteten Drehungswinkel, l die Länge des Polarisationsrohres (in dm.), c die Konzentration des Stoffes in 100 ccm Lösungsmittel. Meist gibt man noch die Temperatur an. Ist also $[\alpha]_D$ bekannt, so kann man bei reinen Lösungen aus der abgelesenen Drehung α umgekehrt die Konzentration c finden; denn $c = \frac{100\,\alpha}{l\,[\alpha]_D}$. Man kann dann also das Polarimeter zur quantitativen Bestimmung benutzen (S. 72).

Die Drehung ist sehr abhängig von allerlei Verunreinigungen, auch von solchen, die bisweilen absichtlich zum Zwecke der Klärung bei Harn usw. zugesetzt werden, wie z. B. Bleisalze usw. Auf diese Seite der Frage ist bei quantitativer Bestimmung sehr zu achten.

Es sei schon hier vorweggenommen, daß die Bezeichnung d resp. l durchaus nicht etwa die wirkliche Drehung angeben soll. Sie ist vielmehr ausschließlich eine Bezeichnung des genetischen Zu-

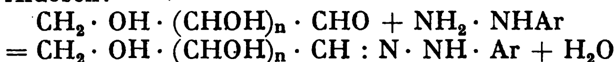
sammenhanges der einzelnen Zuckerarten, auf den wir nachher zurückkommen. So dreht z. B. d-Fructose links, l-Arabinose rechts.

3. Verbindungen mit Phenylhydrazin.

Eine sehr große Bedeutung für die Untersuchung und Erforschung der Zucker haben die von *Emil Fischer* entdeckten Verbindungen mit Phenylhydrazin und ähnlichen aromatischen Substitutionsprodukten des Hydrazins. Da sie zum großen Teil schwerlösliche und wohlcharakterisierte Stoffe darstellen, sind sie für die Trennung und Unterscheidung der Zucker, die sonst sehr schwierig ist, oft das einzig sichere Mittel.

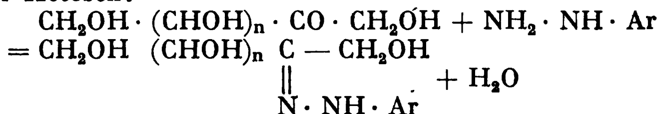
Man unterscheidet zwei Hauptgruppen, die Hydrazone und die Osazone. Erstere sind Verbindungen, bei denen sich die Aldo- resp. Ketogruppe mit einem Molekül Phenylhydrazin kuppelt, nach folgendem Schema:

für Aldosen:



$$CH_2 \cdot OH \cdot (CHOH)_n \cdot CHO + NH_2 \cdot NHAr$$
$$= CH_2 \cdot OH \cdot (CHOH)_n \cdot CH : N \cdot NH \cdot Ar + H_2O$$

für Ketosen:



$$CH_2OH \cdot (CHOH)_n \cdot CO \cdot CH_2OH + NH_2 \cdot NH \cdot Ar$$
$$= CH_2OH\ (CHOH)_n\ \underset{\underset{N \cdot NH \cdot Ar}{\|}}{C} - CH_2OH + H_2O$$

Da die Derivate des Phenylhydrazins selbst häufig wegen allzu leichter Löslichkeit usw. nicht gut zu fassen sind, benutzt man andere Derivate, wie z. B. Bromphenyl- oder p-Nitrophenyl- oder Diphenylhydrazin usw.

Behandelt man die Hydrazone mit (HCl oder besser mit) Formaldehyd, so kann man sie wieder spalten, es entstehen die unveränderten Zucker zurück, die dann durch Entfernen des Formaldehyds resp. seines Hydrazons in reiner Form erhalten werden können. Diese Methode zur Isolierung reiner Zucker hat eine große Wichtigkeit erlangt.

Durch Einwirkung eines zweiten Moleküls Phenylhydrazin entstehen die ebenso wichtigen Osazone. Sie entstehen bei Einwirkung überschüssigen Phenylhydrazins in schwach saurer Lösung. Dabei wird nicht nur die Aldo- resp. Ketogruppe angegriffen, sondern

Zu diesen Glykosiden gehören eine ganze Reihe von Pflanzenstoffen, bei denen sich Zucker, fast stets β-d-Glucose, mit den verschiedensten Alkoholen resp. Hydroxylverbindungen paaren, wie z. B. Salicin, Amygdalin, Populin und viele andere. Zu diesen glykosidähnlichen Verbindungen gehören aber auch die im Tierkörper eine Rolle spielenden gepaarten Glukuronsäuren (S. 80).

Glykoside sind ferner auch in den Nukleinsäuren enthalten, in denen sich Purine und Pyrimidine mit Zuckern, hauptsächlich d-Ribose, gepaart haben.

Noch wichtiger aber sind die Äther der Zucker untereinander. Wenn sich 2 oder mehr Monosen in Ätherbindung paaren, so entstehen die Disacharide (Biosen), Trisacharide usw. Diese Stoffe spielen nun in der Natur eine bedeutende Rolle, wie der Rohrzucker, der Milchzucker usw.

Je nachdem bei dieser Kuppelung die freie Aldehydgruppe bestehen bleibt oder nicht, wirken diese Doppelzucker z. T. reduzierend, z. T. nicht, was für ihren Nachweis natürlich sehr wichtig ist.

Durch Aufspaltung mittels Säuren oder Alkalien werden diese Ätherbindungen generell getrennt und die Paarlinge wieder erhalten. Diese Reaktion bezeichnet man, ausgehend von der wichtigsten dieser Erscheinungen, der Spaltung von Rohrzucker in d-Glucose und d-Fructose, als Inversion. Dieser Name rührt daher, daß Rohrzucker eine Rechtsdrehung besitzt, während das nach der Aufspaltung entstandene Gemisch gleicher Teile d-Glucose und d-Fructose links dreht, weil die Fructose eine größere spezifische Drehung hat als die Glucose:

Die wichtigsten Biosen sind:

Rohrzucker, Sacharose	aus	d-Glucose	und	d-Fructose
Maltose	„	„	„	d-Glucose
Milchzucker, Lactose	„	„	„	d-Galaktose

Über ihre Konstitution s. S. 68.

5. Verhalten gegen Alkalien.

Die Monosacharide sind sehr empfindlich gegen überschüssige OH-Ionen. Schon bei sehr geringen Graden von Alkalinität gehen Umwandlungen vor sich, die für

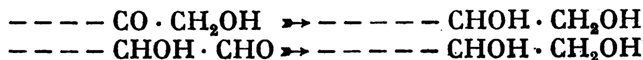
die Physiologie von Bedeutung sind. Es stellen sich nämlich sehr leicht gewisse Gleichgewichte her; wenn man z. B. Glucose mit Alkali behandelt, bildet sich Mannose und Fructose, und umgekehrt, so daß immer sich ein annähernd konstantes Verhältnis zwischen diesen Monosen herstellt. Auch Galaktose geht zum Teil in andere Zucker über. Diese Dinge sind natürlich für den Stoffwechsel von Wichtigkeit. Mannose z. B. wird an sich schlechter zersetzt als Glucose und Fructose, wie man bei experimenteller Einfuhr direkt in die Blutbahn feststellen kann. Wahrscheinlich wird sie eben bei natürlicher Ernährung im Körper immer erst zu einem Teil in Glucose oder Fructose übergeführt, diese werden verbrannt, und nun stellt sich ein neues Gleichgewicht her, indem wieder ein Teil Mannose in angreifbare Zucker übergeht, bis schließlich alle Mannose auf diesem Umwege zersetzt ist.

Stärkere Alkalien wirken energisch zersetzend auf die Zucker, es tritt Gelbfärbung ein, und es bilden sich unbekannte Substanzen.

6. *Genetische Zusammenhänge und Reaktionen der Monosacharide.*

Die Zucker weisen wegen der mehrfachen reaktionsfähigen Gruppen ihres Moleküls eine außerordentlich große Wandlungsfähigkeit auf. Ein großer Teil dieser Vorgänge ist nun geeignet, *aufbauende* und *abbauende Prozesse* innerhalb der Zuckergruppe einzuleiten, wodurch sie eine besondere Bedeutung für die Aufklärung ihrer Konstitution und sterischen Konfiguration und für die Synthese gewonnen haben. Wir wollen zunächst die rein konstitutionellen Umwandlungen besprechen, um auf die sterischen Fragen nachher im Zusammenhange eingehen zu können.

Durch *Reduktion* gehen die Monosacharide, Aldosen wie Ketosen, in *Alkohole* über, so Glucose in Sorbit, Arabinose in Arabit, nach der allgemeinen Formel:



$$- - - - CO \cdot CH_2OH \rightarrow - - - - - - CHOH \cdot CH_2OH$$
$$- - - - CHOH \cdot CHO \rightarrow - - - - - - CHOH \cdot CH_2OH$$

säure und Reduktion die Glucose darstellen. Ein der Akrose entsprechendes Rohprodukt hatte man schon früher durch Kondensation von Formaldehyd erhalten und mit verschiedenen Namen bezeichnet (Formose usw.).

Der Zusammenhang der Zucker mit Alkoholen resp. Dicarbonsäuren ist folgender:

Pentosen:

beide Ribosen ➞ Adonit ➞ Ribotrioxyglutarsäure (inaktiv),

beide Xylosen ➞ Xylit ➞ Xylotrioxyglutarsäure (inaktiv).

d-Arabinose, d-Lyxose } ➞ d-Arabit ➞ d-Trioxyglutarsäure.

Hexosen.

1. Mannitgruppe:

d-Mannose ➞ d-Mannit ➞ d-Mannozuckersäure.

d-Idose ➞ d-Idit ➞ d-Idozuckersäure.

d-Glucose, d-Gulose } ➞ d-Sorbit ➞ d-Zuckersäure.

(die l-Verbindungen ergeben ganz analog die entsprechenden l-Verbindungen.)

2. Dulcitgruppe:

Beide Galaktosen ➞ Dulcit — Schleimsäure (inaktiv).

d-Talose, d-Altrose } ➞ d-Talit ➞ d-Taloschleimsäure.

d-Allose ➞ Alloschleimsäure (inaktiv).

In dieser Gruppe sind die l-Verbindungen zum Teil noch nicht dargestellt worden.

Der Zusammenhang von Pentosen mit Hexosen ist folgender, wie sich aus Aufbau und Abbau ergibt.

Arabinose < Glucose, Mannose

Xylose < Idose, Gulose

Ribose < Allose, Altrose

Lyxose < Talose, Galaktose.

7. Die Stereochemie der Zucker.

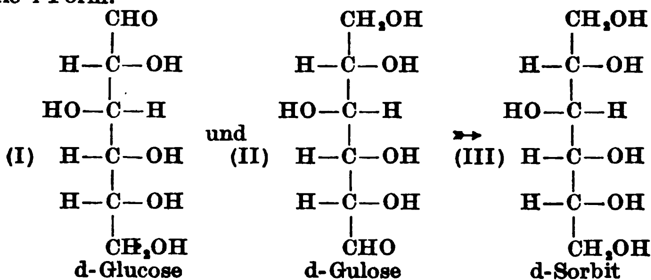
Über die Grundprinzipien der Stereochemie s. S. 16.

Da die Hexosen 4 asymmetrische C-Atome enthalten, so sind nach der Theorie 16 Stereomere oder 8 Paare

optischer Antipoden möglich. Fast alle dieser Stoffe sind bekannt, wenn auch nur einige davon sich in der Natur vorfinden. Die anderen sind durch sterische Umlagerungen oder Aufbau aus den Pentosen erhalten worden.

Bei den Produkten der Oxydation resp. Reduktion, den Alkoholen oder zweibasischen Säuren vermindern sich die Möglichkeiten sterischer Verschiedenheit um einige, weil entweder zwei verschiedene Paare dasselbe optisch aktive Paar geben, oder weil inaktive Formen aus beiden Antipoden desselben Paares entstehen (s. unten). Es gibt also für die Alkohole und zweibasischen Säuren in der Theorie nur je 10 Stereomere, von denen je 9 bekannt sind, und zwar von den Alkoholen die aktiven Paare Sorbit, Mannit, Talit und Idit, sowie der inaktive Dulcit. Ebenso sind von den 10 möglichen Dicarbonsäuren 9 bekannt, die Paare Zuckersäure, Mannozuckersäure, Idozuckersäure, Taloschleimsäure und die inaktive Schleimsäure. Von den Pentosen gibt es nach der Theorie 4 Paare, die sämtlich wenigstens in einem Repräsentanten bekannt sind: Arabinose, Ribose, Xylose, Lyxose.

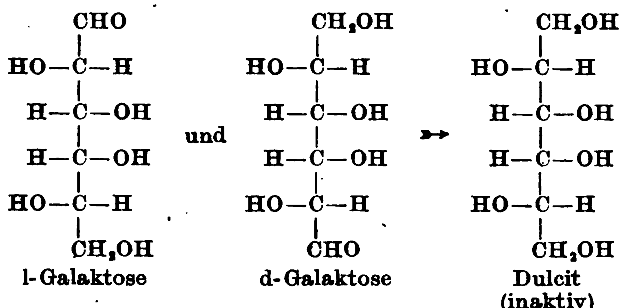
Das Verschwinden einiger sterischer Verschiedenheiten bei den Alkoholen resp. zweibasischen Säuren, wo also die beiden endständigen Gruppen gleich werden, kann man sich folgendermaßen versinnbildlichen: Man kann sich unter den möglichen Konfigurationen solche auswählen, bei denen die Verschiedenheit nur auf der Stellung zu den verschiedenen Endgruppen beruht. Sie entsteht also im Formelbilde, wenn man die Endgruppen vertauscht; und ebendiese Stereomeren sind es, die bei der Reduktion denselben Alkohol liefern. So geht Glucose durch Vertauschung der Endgruppen in Gulose über, und beide in Sorbit. Dies gilt ebenso für die d- wie für die l-Form.



Man ersieht ohne weiteres, daß I und II zwar verschieden sind, daß sie aber bei Reduktion der CHO-Gruppe identisch werden. Für die Oxydation beider Endgruppen zu COOH würde genau dasselbe gelten.

Für andere Gruppen von Stereomeren gilt das nicht, daß ihre Formelbilder durch Vertauschung der Endgruppen ineinander überzuführen sind; diese Verschiedenheiten werden dann eben nicht beim Gleichwerden der Endgruppen zum Verschwinden gebracht, so z. B. bei den Formeln der Glucose und Mannose (s. unten).

Ein Spezialfall dieser Regel liegt dann vor, wenn die Konfiguration eine derartige ist, daß bei Vertauschung der Endgruppen die Bilder der beiden optischen Antipoden entstehen, wie z. B. bei der Galaktose:

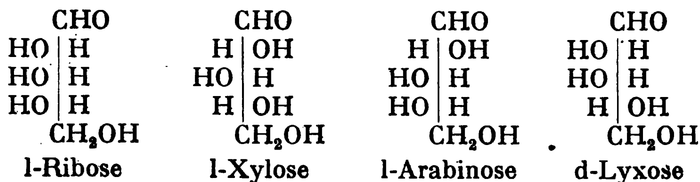


Dann geben beide optische Antipoden denselben Alkohol, der in diesem Falle natürlich durch innere Symmetrie des Moleküls inaktiv sein muß (vgl. inaktive Weinsäure S. 16).

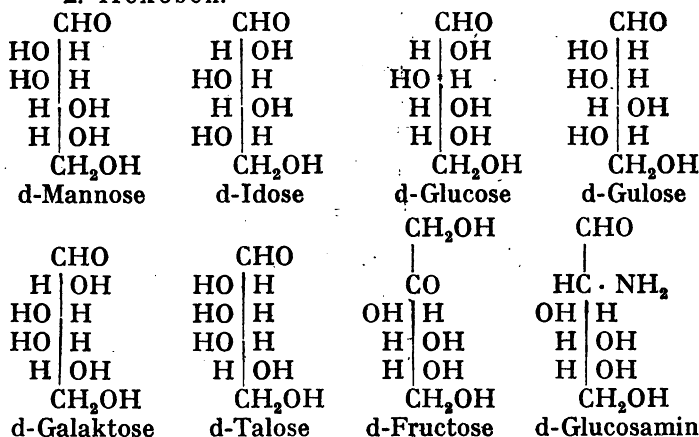
Diese Erwägungen gelten für alle Zucker, auch Pentosen usw.

Konfigurationsbilder der wichtigeren Monosacharide.

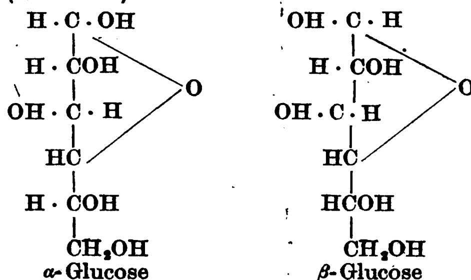
1. Pentosen.



2. Hexosen.



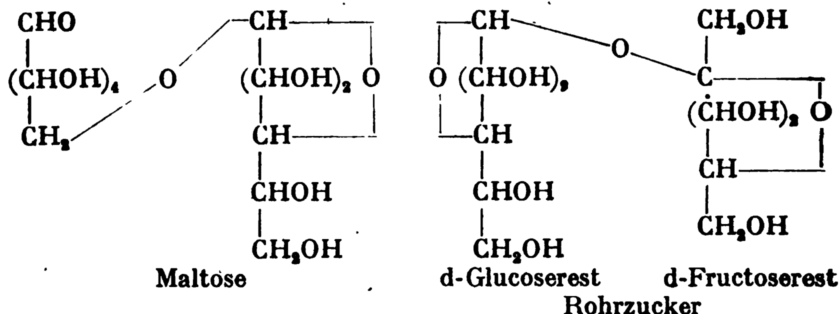
Hier sind, wie bereits S. 54. die älteren, einfacheren Formelbilder verwendet. In Wahrheit haben die Zucker eine kompliziertere Formel, die zuerst von *Tollens* aufgestellt und von *Emil Fischer* akzeptiert ist. Diese erklärt, daß auch Glucose noch in zwei stereomeren Formen existiert, die verschiedene optische Drehung haben, der α- und β-Glucose, deren Formelbilder sind (s. a. S. 59):



Die optischen Antipoden haben stets die genau umgekehrte Konfiguration. Die Konfiguration der erwähnten Derivate, Monosäuren, Disäuren und Alkohole folgt ohne weiteres aus den gegebenen Formeln, ebenso die auf S. 61 erwähnten genetischen Zusammenhänge. Ebenso ergibt sich daraus, daß z. B. d-Glucose, d-Mannose, d-Fructose und d-Glucosamin dasselbe Osazon geben müssen (S. 58), da die Verschiedenheiten nur am

β-C-Atom sitzen, das bei der Osazonbildung mit in Anspruch genommen wird.

Konfiguration der wichtigsten Disacharide.



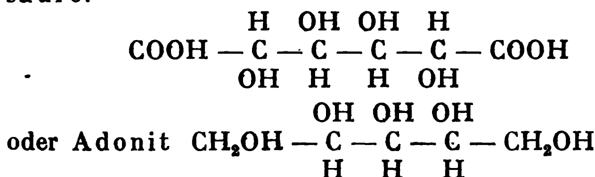
Maltose d-Glucoserest d-Fructoserest
Rohrzucker

Aus diesen beiden Formeln sind die wesentlichen Unterschiede zu ersehen. Bei der Maltose ist die eine Aldehydgruppe frei, sie reduziert demgemäß (ebenso die ganz analog konstituierte Lactose), während im Rohrzucker beide reduzierende Gruppen nicht mehr frei sind, eine Reduktion also nicht vorhanden ist (s. unten).

Wir haben bei diesen kurzen Angaben immer nur von den d- und l-Verbindungen der einzelnen Typen als den optischen Antipoden gesprochen. Es gibt aber außerdem noch die sogenannten racemischen Formen, die aus gleichen Mengen der d- und l-Verbindung bestehen und als d, l-Verbindungen bezeichnet werden*). Diese racemischen Zucker sind nicht etwa bloße mechanische Gemische, sondern tragen den Charakter chemischer Verbindungen, die unter gewissen Bedingungen existieren. Sie sind äußerlich u. a. dadurch charakterisiert, daß, wenn bei einer Reaktion beide Antipoden gleichzeitig entstehen, sie zusammen kristallisieren und nur schwer durch ganz bestimmte Manipulationen getrennt werden können. Bei dem Aufbau aus optisch nicht aktiven Substanzen entstehen im allgemeinen stets racemische Produkte. Dieselben Verhältnisse finden

*) Häufig auch als r-Verbindungen geschrieben.

wir bei den Weinsäuren wieder, sowie bei den Aminosäuren. Die racemischen Formen sind natürlich optisch inaktiv, aber wohl zu unterscheiden von den Stoffen, bei denen trotz asymmetrischer C-Atome doch eine Symmetrie des ganzen Moleküls besteht (s. oben), so daß sie wirklich *inaktive*, nicht in zwei Antipoden trennbare Substanzen darstellen, wie z. B. die *Schleimsäure*:



$$\begin{array}{c} \quad\;\; H \quad OH \quad OH \quad H \\ COOH - C - C - C - C - COOH \\ \quad\;\; OH \quad H \quad H \quad OH \end{array}$$

oder *Adonit*

$$\begin{array}{c} \quad OH \quad OH \quad OH \\ CH_2OH - C - C - C - CH_2OH \\ \quad H \quad H \quad H \end{array}$$

Weiter ist nochmals darauf hinzuweisen, daß die Bezeichnungen d und l nur dazu dienen sollen, die eben entwickelten *genetischen Beziehungen* zwischen den Zuckern auszudrücken. Wenn man aus der d-Arabinose eine Hexose darstellt, so ist das eben eine d-Hexose, und umgekehrt.

Die *wirkliche Drehung* ist dabei gänzlich ohne Belang, und die Fälle sind häufig, wo sie sich mit der Bezeichnung nicht deckt. So gehört der gewöhnliche Fruchtzucker zu der d-Reihe, da er z. B. leicht aus Traubenzucker zu erhalten ist, ist aber linksdrehend. Trotzdem wird er als d-Fructose wissenschaftlich klassifiziert.

8. Die alkoholische Gärung der Zucker.

Eine sehr eigenartige Umwandlung der Zucker müssen wir gesondert betrachten, weil sie von großer biologischer Wichtigkeit ist, die alkoholische Gärung. Unter dem Einfluß eines Fermentes oder einer Gruppe von Fermenten tritt eine Aufspaltung des Zuckermoleküls ein, die in letzter Linie zur Bildung von Alkohol und Kohlendioxyd führt, nach folgender Formel:



$$C_6H_{12}O_6 = 2\,CO_2 + 2\,C_2H_5OH.$$

Diese Fermente finden sich vor allem in der Hefe und einigen anderen Mikroorganismen, scheinen aber auch

den Geweben höherer Pflanzen und Tiere nicht fremd zu sein. Es fehlt nicht an Stimmen, die wenigstens den Beginn der Umwandlungen, welche die Zucker in den Zellen höherer Lebewesen erleiden, als Wirkungen dieses Fermentes ansprechen, und mit dem sogenannten glykolytischen Ferment des Blutes und der Gewebe identifizieren wollen. Hier sei nur auf die Wirkung des Hefenfermentes eingegangen, und zwar auch nur auf die rein chemischen Dinge, da die theoretische Bedeutung dieser Frage im Kapitel Fermente behandelt werden soll.

Die einfachen Zucker zerfallen also unter dem Einfluß der Hefe in Alkohol und Kohlendioxyd. Es werden durchaus nicht alle Zucker von diesem Ferment angegriffen. Es gären eigentlich nur d-Hexosen; bei den Triosen ist es sehr zweifelhaft, sie werden vielleicht nur in dem Maße vergoren, wie sie sich spontan in gärfähige Stoffe umwandeln. Alle anderen Reihen, auch die Pentosen, sind überhaupt gärungsunfähig. Von d-Hexosen gären auch nur 3 typisch, die Zymohexosen: d-Glucose, d-Fructose und d-Mannose. d-Galactose gärt schwierig und wird von einigen Hefen, z. B. Sach. apiculatus gar nicht angegriffen. Es liegen hier also ähnlich wie bei anderen Fermenten äußerst feine Spezifitäten vor, die für die Theorie der Fermente von großer Bedeutung geworden sind. Die höheren Zucker (Biosen usw.) gären als solche nicht; wenn sie doch von Hefen angegriffen werden, so liegt dies daran, daß die Hefen bestimmte Fermente enthalten, die imstande sind, die Ätherbindung der Biosen usw. zu lösen und die einfachen Hexosen freizusetzen, die dann von dem Ferment der Hefe vergoren werden. Dies gilt auch in beschränktem Maße für Stärke und Glykogen. Wo diese Fermente fehlen, können die Hefen die Biosen nicht angreifen; deshalb ist Milchzucker für die meisten Hefen unvergärbar.

Die Gärung selbst ist ein Prozeß, der bei niederen Temperaturen, nicht wesentlich über 45°, durch die Tätigkeit der Hefe in Gang gebracht wird und allmählich unter Entwicklung von Kohlendioxyd verläuft. An- oder Abwesenheit von Sauerstoff ist für den Prozeß

bei echten Hefen fast ohne Belang. Die Details des Prozesses selbst sind für dieses Buch ohne Interesse.

Was uns aber noch interessiert, ist der chemische Vorgang bei der Umsetzung. Hier sind nun trotz eifrigen Arbeitens noch nicht alle Rätsel gelöst. Sicher verläuft der Vorgang nicht nach der einfachen oben angegebenen Formel, es ist vielmehr ein komplizierterer Mechanismus anzunehmen.

Es handelt sich jedenfalls um eine mehrstufige Reaktion mit Auftreten von labilen Zwischenprodukten.

Die genauere Erforschung des Vorganges stößt auf sehr große Schwierigkeiten. Es ist der Zerfall der Hexose in Triosen angenommen worden, auch soll ein tatsächlich aufzufindender Diphosphorsäureester der Fructose eine Rolle spielen, doch sind diese Annahmen nach neueren Arbeiten von *Neuberg* unwahrscheinlich. Am einleuchtendsten ist dessen Annahme von Brenztraubensäure (S. 18) als Durchgangsprodukt; hier stehen wir wenigstens insofern auf sicherem Boden, als wir wissen, daß ein spezifisches Ferment der Hefen, die Carboxylase, aus dieser CO_2 abspaltet und sie in Acetaldehyd überführt, der durch Aufnahme von 2H in Alkohol übergeht. Damit ist das Auftreten von CO_2 glatt, das von Alkohol befriedigend erklärt. Das Auftreten von Acetaldehyd als wichtigem Durchgangsprodukt ist von *Neuberg* durch Isolierung großer Mengen unter bestimmten Bedingungen erwiesen worden. Die Brenztraubensäure entsteht wahrscheinlich über Methylglyoxal $CH_3 \cdot CO \cdot CHO$ durch Oxydation. Es finden also gleichzeitig oxydierende und reduzierende Prozesse statt, auf Kosten des Wassers (vgl. bei Oxydoredukasen).

Unter gewissen Bedingungen kann sich andererseits aus diesen Zwischenprodukten anstatt Alkohol + CO_2 Milchsäure (S. 14) bilden, die auch durch einfache Alkaliwirkung aus Zuckern entsteht. Eine Zeitlang hielten sogar die Autoritäten die Milchsäure für das eigentliche Zwischenprodukt bei der Gärung, doch ist man von dieser Meinung abgekommen. Alkoholgärung und Milchsäuregärung sind aber jedenfalls nahe verwandte Vorgänge.

Milchsäure entsteht ebenfalls aus Methylglyoxal CH_2: $\cdot C(OH)CHO$ durch einen sehr einfachen Vorgang (Wasseraufnahme) unter dem Einfluß eines Fermentes (Glyoxalase, *Neuberg*, *Dakin*).

Milchsäure spielt vor allem bei den Gärungen der

Zucker durch andere Pilze, namentlich eine Reihe Bakterien, eine große Rolle, sie tritt häufig als wesentliches Produkt auf. Sie entsteht aber auch im Stoffwechsel höherer Tiere (S. 14).

Außerdem aber gibt es noch eine ganze Reihe von Bakteriengärungen der Zucker, bei denen die verschiedensten Stoffe auftreten können. Zum Teil handelt es sich um sog. Oxydationsgärungen, bei denen z. B. Zitronensäure oder Oxalsäure entstehen, z. T. umgekehrt um Reduktionen, bei denen unter Wasserstoffentwicklung Buttersäure und andere Fettsäuren sich bilden.

9. Nachweis und Bestimmung der Zucker.

Die angewandten Methoden gründen sich natürlich auf die bereits beschriebenen Reaktionen. Es sei hier nur ein Überblick gegeben, wobei ausdrücklich erwähnt sei, daß es nicht im Plane dieses Buches liegt, methodische Anleitungen für das Laboratorium zu geben.

Die wichtigsten Methoden sind folgende:

1. Die optische Untersuchung im Polarimeter. Man bestimmt den Drehungswinkel und kann danach aus der bekannten spezifischen Drehung des Zuckers seinen Prozentgehalt berechnen (S. 56); oder in besonders konstruierten Apparaten direkt ablesen (Sacharimeter).

2. Die Gärprobe. Man läßt mit Hefe gären und bestimmt die Menge des gebildeten Kohlendioxyds. Daraus läßt sich nach der Gärungsformel die Zuckermenge berechnen.

3. Die Hydrazon- resp. Osazonmethode dient hauptsächlich zur qualitativen Unterscheidung der Zuckerarten resp. zum Nachweis von Zucker überhaupt, z. B. im Harn.

4. Die Reduktionsmethoden sind für Nachweis und Bestimmung gleich wichtig. Meist benutzt man Metallsalze.

g) *Trommer*sche Probe. Verdünnte Kupfersulfatlösung in starker Lauge oder *Fehling*sche Lösung wird beim Erwärmen mit Zucker entfärbt, und es scheidet sich gelbrotes Cu_2O ab, das eventuell

b) in der *Allihn*schen Probe durch Reduktion quantitativ als Cu bestimmt werden kann.

c) Eine sehr gute quantitative Methode beruht darauf, daß man mit *Fehling*scher Kupferlösung in der Hitze direkt titriert, bis Entfärbung erfolgt, und zwar zur Vermeidung von Wiederoxydation in einer Atmosphäre von Ammoniak (Verfahren von *Pavy*, mehrfach modifiziert).

d) Nach *Bang* wird der Zucker mit überschüssiger Kupferlösung gekocht und der Überschuß mit Hydroxylamin zurücktitriert.

e) Nach *Bertrand* wird das ausgeschiedene Cu_2O mit Ferrisulfat umgesetzt und das entstandene Ferrosulfat mit Permanganat titriert.

f) Titrierung mit Quecksilbercyanid nach *Knapp*.

Die Reduktionskraft der einzelnen Zucker ist verschieden, jedem Kubikzentimeter reduzierter Kupferlösung von bestimmtem Gehalte entspricht eine bestimmte Menge des untersuchten Zuckers, die in einer Tabelle aufzusuchen ist. Es liegt auf der Hand, daß dieses Verfahren auch für Biosen, soweit sie reduzieren, anzuwenden ist, ebenso wie die Polarisation für optisch aktive und die Gärungsreaktion für gärende Biosen usw.

Außerdem existieren noch eine Reihe von Farbreaktionen, die nicht von besonderer Wichtigkeit sind.

Die Pentosen werden dadurch bestimmt, daß man aus ihnen mit konc. HCl Furfurol abspaltet und dies als Phloroglucid bestimmt (s. u.).

b) Spezielle Chemie der Zucker.

Als die einfachsten Zucker kann man theoretisch den Formaldehyd H · CHO und den Glykolaldehyd CH_2OH · CHO auffassen, da beide durch Polymerisation in Hexosen übergehen. Glykolaldehyd kann auch im Tierkörper zu Zucker synthetisiert werden.

Triosen. Beide entstehen durch Oxydation von Glycerin, dagegen entsteht reines Dioxyaceton durch oxydative Vergärung von Glycerin mit Bact. xylinum.

Glycerinaldehyd, CH_2OH · CHOH · CHO, süß schmeckendes Kristallpulver, reduziert *Fehling*sche Lösung schon in der Kälte, gibt ein Osazon.

Dioxyaceton, CH_2OH · CO · CH_2OH, ebenfalls süß schmeckendes Pulver.

d-Galaktose ist vor allem der zweite Bestandteil des Milchzuckers neben Glucose, findet sich aber auch im Pflanzenreich in einigen Polysachariden (Galaktane), sowie im Tierreich in den Cerebrosiden (S. 48).

Kristallisiert leicht. Sp. 162—170°. Schmeckt süß, $[\alpha]_D = +81°$. Charakteristisch ist das Methylphenylhydrazon und Phenylosazon (Sp. 196°). Zum Nachweis am besten Überführung in Schleimsäure durch Oxydation mit HNO_3. Sehr schwer lösliches Pulver. Sp. 225°.

Galaktose gärt schlecht, mit einigen Hefen gar nicht.

Der zugehörige Alkohol **Dulcit** (inaktiv) kommt im Pflanzenreiche vor. (Dulcitmanna).

Die übrigen nur künstlich hergestellten Aldosen (s. S. 66) sind hier ohne Interesse.

Von den Ketosen ist wichtig nur die **d-Fructose,** Fruchtzucker, früher auch Laevulose genannt.

Sehr weit verbreitet im Pflanzenreich, auch frei, vor allem aber im Rohrzucker. Im Harn bisweilen aufgefunden (speziell bei Störungen der Leberfunktion).

Entsteht aus Glucose durch Alkalien oder über das Osazon. Dargestellt aus dem pflanzlichen Polysacharid Inulin, das nur aus Fructoseresten aufgebaut ist.

Süß schmeckende Krusten, Sp. 95—100°. $[\alpha]_D = -91°$. Gibt mit Resorcin und HCl Rotfärbung (*Seliwanoff* sche Reaktion). Charakteristisch für Ketosen. Gärt leicht.

Eine andere Ketose ist die **d-Sorbose** im Vogelbeersaft. Gärt nicht. $[\alpha]_D = -42{,}7°$.

Einige andere Ketosen sind künstlich erhalten worden.

Aldoheptosen kommen anscheinend in der Natur nicht vor. Einmal ist angeblich eine Heptose im Harn gefunden worden. Dagegen finden sich eine Ketoheptose und 2 Heptite, Perseit und Volemit, im Pflanzenreich.

Biosen $C_{12}H_{22}O_{11}$.

Rohrzucker, Sacharose, ist der wichtigste Süßstoff. Findet sich verbreitet im Pflanzenreich, wird aus der Zuckerrübe und dem Zuckerrohr fabrikmäßig gewonnen.

Besteht aus 1 Molekül d-Glucose und 1 Molekül d-Fructose, in die er durch Säuren resp. durch ein spezifisches Ferment Invertase gespalten wird, das sich sowohl im menschlichen Darm wie auch in Hefezellen

findet, auch sonst weit verbreitet vorkommt und im Tierkörper für die Aufnahme des Rohrzuckers unersetzlich ist, da er an sich kein Nährstoff für die Zellen ist.

Farblose Kristalle. Sp. 160—165°. Leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol. $[\alpha]_D = +66{,}5$. Nicht reduzierend, da er keine freie Aldehydgruppe enthält (s. S. 68).

Milchzucker, Lactose, ist ein ausschließlich in der Milch vorkommendes Kohlehydrat, das nur gelegentlich bei Wöchnerinnen und Neugeborenen im Harn auftritt. Seine Bildung erfolgt in der stillenden Brustdrüse selbst, ihr Mechanismus ist unbekannt.

Lactose besteht aus 1 Molekül d-Glucose und 1 Molekül d-Galaktose. Sie reduziert und gibt ein Osazon vom Sp. 200°. $[\alpha]_D = + 52{,}5°$.

Lactose wird durch ein spezifisches Ferment gespalten, die Lactase, die sich im Darmsaft und in einigen speziell angepaßten Hefen (z. B. Kefirpilzen) vorfindet. Die gewöhnlichen Bierhefen vergären Lactose nicht.

Maltose, Malzzucker, entsteht bei der Spaltung der Stärke im Mälzprozeß und tierischen Verdauungssäften durch die Dextrinase (s. u.). Besteht aus 2 Molekülen d-Glucose, in die sie durch das spezifische Ferment Maltase gespalten wird. Auch dieses findet sich im tierischen Organismus und den meisten Hefen; Maltose ist also vergärbar. $[\alpha]_D = + 137°$. Maltose reduziert.

Weitere Disacharide sind die Trehalose, Melibiose, Turanose, Gentiobiose, die zum Teil natürlich im Pflanzenreich vorkommen, zum Teil aus Trisachariden erhalten worden sind; fernerdie beim Abbau der Cellulose erhaltene Cellobiose und die synthetisch erhaltene Isomaltose, deren Identität mit einer natürlich vorkommenden unsicher ist.

Trisacharide. Stoffe, die sich aus 3 Monosen zusammensetzen, kommen im Pflanzenreiche häufig vor, haben aber für uns geringes Interesse. So sei nur die Raffinose erwähnt, die dem Rübenzucker ständig beigemischt ist und aus Rohrzucker und Galaktose besteht, ferner die Gentianose und endlich das Tetrasacharid Stachyose.

2. Polysacharide, Polyosen.

Unter diesem Namen versteht man eine große Gruppe nicht kristallisierender, in Wasser gar nicht oder kolloidal löslicher hochmolekularer Stoffe, die in der verschiedensten Art aus Hexosen und Pentosen sich zusammensetzen, und deren Konstitution noch gänzlich unaufgeklärt ist.

Sie bilden einerseits die Reservestoffe der Pflanzen, vor allem in den Samen, andererseits die Zellwände. Für die erstere Rolle kommt namentlich die Stärke, für die letztere die Cellulosen in Betracht. Außerdem gibt es eine ganze Menge gemischter Polysacharide, die außer Glucose noch Mannose, Galaktose sowie Pentosen enthalten. So kennt man Mannane, Galaktane, Arabane, Xylane, sowie das nur aus d-Fructose bestehende Inulin.

Nur ein einziges tierisches Polysacharid ist bekannt, das Glykogen. Anßerdem kommt als ganz vereinzelter Fall in den Tunicaten, wirbellosen Seetieren, ein Stoff Tunicin vor, der mit Cellulose vermutlich völlig identisch ist.

Die **Stärke,** Amylum, $(C_6H_{10}O_5)_x$ sei hier kurz erwähnt, weil die Kenntnis ihres Abbaus durch Fermente für die tierische Physiologie wesentlich ist.

Die Stärke besteht nur aus Glucosemolekülen, in die sie durch energische Spaltung schließlich zerfällt. Dies geschieht entweder durch Säuren oder aber durch Fermente. Dabei lassen sich aber verschiedene Stufen unterscheiden. Der erste Akt ist die Spaltung durch ein Ferment Amylase, das die Stärke in Dextrine spaltet; diese gehen dann durch ein weiteres Ferment Dextrinase in Maltose über.

Der Abbau der Stärke ist im einzelnen noch wenig geklärt, da die in Frage kommenden Stoffe sehr schwer in annähernd reinem Zustande zu gewinnen sind. In großen Zügen vollzieht sich der Vorgang folgendermaßen. Zunächst geht die Stärke in ein noch wenig abgebautes Produkt, die lösliche Stärke über. Mit dieser ist das sog. Amylodextrin identisch oder nahe verwandt. Bei weiterer Spaltung liefert diese nun eine Reihe wasserlöslicher, nicht kristallisierender Stoffe, die sog. Dextrine, unter denen man ein Erythrodextrin, das sich

mit Jod rot färbt, und ein Achroodextrin, das diese Färbung nicht mehr gibt, unterscheidet. Dieses ist das eine vorläufige Endprodukt der Amylasewirkung, neben dem Maltose entsteht.

Die Maltose wird dann weiter durch ein Ferment Maltase in Traubenzucker gespalten. Aus den Dextrinen wird immer wieder durch die Dextrinase Maltose abgespalten. Die ganzen Verhältnisse sind von einer beispiellosen Unklarheit, die auch durch die Vorstellung nicht viel besser wird, daß schon in der Stärke selbst zwei verschiedene Stoffe vorkommen, nämlich die eigentliche Stärke oder Amylose, die bei der Spaltung ausschließlich Maltose liefert, und ein Nebenprodukt, Amylopektin, das allein als Quelle der Dextrine zu betrachten ist. Übrigens ist auch diese Auffassung nicht unbestritten.

Neues Licht auf die Konstitution des Stärkemoleküls wirft die Auffindung einiger kristallisierter Dextrine durch *Schardinger* bei der Vergärung von Stärke mit Bac. macerans. Sie bestehen aus Komplexen $C_6H_{10}O_5$, die zu 2 oder 3 zusammentreten und dann nochmals polymerisiert sind, z. B. $[(C_6H_{10}O_5)_3]_2$. Nach *Pringsheim* ist es wahrscheinlich, daß das ganze Stärkemolekül aus solchen Triamylosen besteht, und zwar deshalb, weil man beim Einwirken von Essigsäure auf St. direkt die Acetylprodukte dieser Triamylosen erhält. Danach besteht die St. also nicht aus Glucoseketten, sondern aus ringförmigen Gebilden, die nur lose (durch sog. Nebenvalenzen) aneinandergefügt sind.

Im Tierkörper wird schließlich jedenfalls aus der gesamten zugeführten Stärke ebenso wie aus dem eigenen Glykogen durch die kombinierte Wirkung von Amylase und Maltase ausschließlich Traubenzucker. Dextrine finden sich fast niemals im Tierkörper vor. Dieser Vorgang vollzieht sich bei der Verdauung der Stärke, die das wichtigste Nahrungsmittel unter den Kohlehydraten darstellt, schon im Munde, durch die Amylase des Speichels (Ptyalin), vor allem aber im Darm, wo alle die nötigen Fermente vorhanden sind. Auch die Hefen und andere Mikroben enthalten die Fermente, wenn auch in geringer Menge. Will man Stärke vergären, so muß man sie vorher durch Amylase aufschließen, wie es im keimenden Gerstenkorn (Malz) bei der Bierbereitung durch das Ferment des Samens selbst, bei der Gärung der Kartoffelstärke (Brennerei) durch künstlichen Zusatz eines kräftigen Malzes bewirkt wird.

Die **Cellulosen** sind für die tierischen Fermente unzugänglich, werden aber trotzdem im Darm der Pflanzen-

fresser in großem Umfange gespalten, und zwar durch die Bakterien des Darmes. So wird ein Teil der in der Cellulose vorhandenen Kohlehydrate für die Ernährung des Pflanzenfressers ausgenützt. Durch Säure wird sie über Cellobiose in Glucose gespalten.

Das **Glykogen** ist ein Bestandteil fast aller tierischen Zellen. Es spielt im Organismus eine sehr wichtige Rolle. Aus dem überschüssigen Zuckervorrat des Blutes nach einer kohlehydratreichen Nahrungszufuhr wird vor allem in der Leber und den Muskeln Glykogen gebildet und als Reservestoff gespeichert. Bei parasitischen Würmern in enormen Mengen, da diese es sauerstofflos zerlegen (S. 87). In dem Maße, wie der Blutzucker im Stoffwechsel verbraucht wird, wird aus Glykogen durch Fermente der Organe neuer Zucker gebildet und abgegeben, so daß in der Norm der Zuckergehalt des Blutes konstant bleibt.

Glykogen besteht aus vermutlich 6 Glucosegruppen: $(C_6H_{10}O_5)_6$, oder mehr. Es ist in Wasser kolloidal löslich, die Lösung ist aktiv. $[\alpha]_D = + 197^0$.

Nicht reduzierend. Amorphes weißes Pulver, sehr beständig gegen starke Alkalien. Man kann es deshalb aus Organen durch Zerstörung der anderen organischen Stoffe mit starker KOH darstellen. Braunfärbung mit Jod. Seine Spaltung durch Fermente scheint ganz ähnlich wie bei der Stärke über Dextrine zu verlaufen, jedoch ist diese Frage noch weniger geklärt als dort.

3. Glukuronsäuren und ähnliche Stoffe.

An die Kohlehydrate schließt man am besten die Besprechung einiger Substanzen an, die im Tierkörper vorkommen und eine gewisse physiologische Rolle spielen. Sie sind vermutlich Produkte des Kohlehydratstoffwechsels.

Glyoxylsäure, COOH · CHO, eine Aldehydsäure, soll angeblich im Harn vorkommen (?). Ihre Harnstoffverbindung ist das Allantoin.

Wichtiger ist die **d-Glukuronsäure,** CHO · $(CHOH)_4$ ·

COOH, ebenfalls eine Aldehydsäure, die sich von der Glucose ableitet.

Sie kommt sehr häufig im Harn vor, und zwar nicht als solche, sondern in Bindung mit den verschiedensten aromatischen Alkoholen oder Phenolen als Glykoside. Solche bilden sich besonders aus den Fäulnisstoffen des Darmes, Indoxyl, Phenol usw. oder nach Einführung von Giften in den Körper, wie z. B. Euxanthon, Antipyrin usw. Es handelt sich um eine Entgiftungsreaktion: der Körper macht durch Anlagerung der Glukuronsäure die betreffenden Gifte unschädlich und scheidet sie in diesen Verbindungen aus den Säften aus, ganz analog wie er sie auch eventuell an Schwefelsäure und Glykokoll bindet (S. 21). Man spricht demgemäß von gepaarten Glukuronsäuren. Diese Glykoside reduzieren an sich nicht, wenn man sie aber mit Säuren erhitzt, wird der Paarling abgespalten, und die freie Glukuronsäure wirkt reduzierend, kann also eventuell bei der Harnuntersuchung Zucker vortäuschen. Alle diese Glykoside sind linksdrehend, durch Bleiessig fällbar. Die freie Glukuronsäure dreht rechts. Eine stereomere Galakturonsäure (von Galaktose abzuleiten) ist ein Bestandteil der Pektinstoffe in Früchten usw. *(F. Ehrlich).*

4. Aminozucker.

Eine sehr große physiologische Bedeutung besitzen wahrscheinlich die sogenannten Aminozucker, Stoffe, die einen Übergang von den Aminosäuren und damit den Eiweißkörpern zu den Kohlehydraten bilden. Da zweifellos im Körper aus Eiweiß Kohlehydrat gebildet werden kann, so ist anzunehmen, daß ähnliche Zwischenglieder dabei eine Rolle spielen.

Einen Fingerzeig auf mögliche genetische Zusammenhänge gibt die von *Emil Fischer* und *Neuberg* gefundene Tatsache, daß Aminosäuren sehr leicht durch Reduktion in Aminoaldehyde übergehen. Aminozucker entstehen sehr leicht bei der Aufspaltung von Proteinen, besonders reichlich aus den Glykoproteiden die bis zu 30% gebunden enthalten.

Am längsten bekannt ist das einfache Amin der Glucose, das **Glucosamin** (Formel S. 67). Es ist leicht zugänglich durch einfache Hydrolyse des Chitins, das den Hauptbestandteil des Panzers der Krebse bildet (s. u.).

Farblose Nadeln, leicht löslich in Wasser, alkalisch reagierend, unbeständig. Sp. 110°.

Chlorhydrat kristallisiert gut, $[\alpha]_D$ = ca. +70°. Stark reduzierend. Osazon ist identisch mit Glucosazon (S. 58).

Es scheint als Formylverbindung im Harn vorzukommen, wo es mit Dimethylaminobenzaldehyd die bekannte *Ehrlich*sche Reaktion gibt.

Glucosamin geht bei Einführung in den tierischen Organismus unverändert in den Harn über. Bei der Abspaltung der NH_2-Gruppe durch salpetrige Säure entsteht nicht Glucose, sondern ein cyclisches Produkt, die Chitose $C_6H_{10}O_5$, die bei der Oxydation in eine Pentose übergeht.

Ein zweites Hexosamin, das Chondrosamin, hat *Levene* aus der Chondroitinschwefelsäure (s. u.) isoliert. $[\alpha]_D$ des Chlorhydrates = +93°.

Andere einfache Aminozucker sind bisher als natürlich vorkommend nicht bekannt, einige sind synthetisch hergestellt worden.

Die Bindung der Hexosamine in den natürlichen Stoffen ist verschiedener Natur.

In den Proteinen scheinen auch einfachere Komplexe vorzukommen. So hat man z. B. aus Eieralbumin ein Diglucosamin, das Albamin erhalten.

In den Glykoproteiden und im Knorpel ist das Hexosamin in komplizierter Bindung an Schwefelsäureester vorhanden. Es sind bisher zwei solcher Stoffe dargestellt, die Chondroitinschwefelsäure aus Knorpel, und die Mucoitinschwefelsäure aus Schleimstoffen des Magens und des Nabelstranges. Erstere enthält Chondrosamin, letztere Glucosamin, beide an Acetyl und Schwefelsäure gebunden; außerdem ist noch Glukuronsäure vorhanden.

Andere Schwefelsäureester liegen vielleicht in den Glucothionsäuren vor, doch ist über diese noch weniger Sicheres bekannt.

Ein schwefelfreier Komplex ist dagegen das **Chitin** der Krustaceenpanzer, das auch sonst, z. B. in Insekten-

flügeln und in Pilzen zu finden ist. Es ist ein Komplex von Acetylverbindungen des Glucosamins. Bei der Spaltung liefert es zunächst kristallisierende Salze des Chitosans, eines polymeren Acetylglucosamins.

5. Physiologie der Kohlehydrate.

Die Kohlehydrate gehören zu den allerwichtigsten Stoffen der lebenden Welt. Es gibt keine Zelle, die sie nicht enthielte. Sie sind meist in Form der unlöslichen Polysacharide Glykogen resp. Stärke in den Zellen abgelagert; man darf aber wohl mit Sicherheit annehmen, daß auch die eigentliche lebende Substanz, das Protoplasma, Kohlehydrate enthält. Ihre synthetische Bildung erfolgt ausschließlich in den grünen Pflanzen. Nur diese haben die Fähigkeit, aus den Elementen Kohlensäure und Wasser mit Hilfe des Chlorophylls jene Synthese auszuführen, die zur Bildung zunächst der Zucker führt. Es ist dies eine Reaktion, zu der Aufnahme und Umwandlung von Energie, und zwar der strahlenden Energie der Sonne, nötig ist; und dabei spielt das Chlorophyll eine Rolle als Katalysator, durch Bildung einer lockeren Verbindung mit CO_2 (*Willstätter*). Man kann diese Reaktion bis zu einem gewissen Grade nachahmen, wenn man im Versuch Kohlensäure und Wasser dem Einflusse elektrischer Energie aussetzt. Auch dann erhält man Zucker. Der erste Akt dieses Prozesses ist die Reduktion des Kohlendioxyds zu Formaldehyd (*v. Baeyer, Willstätter*). Daß sich aus diesem leicht durch Kondensation Zucker bilden können, ist bereits erwähnt (S. 64). Indessen bleibt in den Pflanzen die Synthese auf diesem Punkte nicht stehen. Soweit der Zucker nicht im Lebensprozeß der Pflanze selbst verwertet wird, als Kraftquelle dient, wird er zum größten Teil weiter kondensiert, und zwar zum Teil zu Disachariden usw., vor allem aber zu Stärke, die den eigentlichen Reservestoff darstellt, sowie zu Cellulosen, die zum Aufbau des Gerüstes der Pflanze unentbehrlich sind. Außerdem aber müssen wir annehmen, daß die Pflanze aus den Zuckern auch ihre sonstigen Bestandteile aufbaut, da sie ja neben ihnen nur an-

organische Salze zur Verfügung hat. Einerseits also müssen durch Anlagerung von Ammoniak auf irgendeinem Wege die pflanzlichen Proteine entstehen*). Man hat nun in der Tat einige Anhaltspunkte, wie sich aus Zuckern zunächst Aminozucker, dann Aminoaldehyde (S. 81) und Aminosäuren bilden können, so daß die Eiweißsynthese, wenn auch im einzelnen nicht aufgeklärt, doch dem Verständnis keine allzugroßen Schwierigkeiten darbietet. Auch die Zusammenhänge zwischen den Zuckern und den zahllosen cyclischen Stoffen, welche die Pflanzen bilden, Alkaloiden, Terpenen usw., sind nicht außerhalb des Verständnisses, denn wir wissen, daß die Zucker und die Aminoaldehyde ziemlich leicht Ringschließungen eingehen, so zu Furfurol, zu Pyrazin, zu Imidazol. Auch die cyclischen Zucker (S. 96) spielen dabei wohl eine Rolle. Jedenfalls sind die Zucker als Ausgangspunkt vieler wichtiger Synthesen in der Pflanze anzusehen.

Nun kommt die pflanzliche Nahrung in den Tierkörper. Durch die Verdauung werden Stärke und Disacharide im Darm gespalten, so daß wir nur mit den Monosen als eigentlichen Nährstoffen zu rechnen haben. Als solche kommen d-Fruktose aus Rohrzucker, d-Galaktose aus Milchzucker, gelegentlich Mannose, vor allem aber d-Glucose als wichtigster Nährstoff in Betracht. Alle anderen Zucker, auch die Pentosen, sind keine Nährstoffe. Die Biosen werden so gut wie gar nicht vom Darm resorbiert. Es gelangt also Zucker vom Darm her ins Blut. Dort findet sich nun auch Zucker aus einer anderen Quelle, nämlich solcher, der im Stoffwechsel aus Glykogen und aus Eiweiß entstanden ist. Wenn auch der chemische Weg noch nicht geklärt ist, so ist doch die Entstehung von Zucker aus Eiweiß bei Kohlehydratmangel sicher

---

*) Es ist indessen nicht unwahrscheinlich, daß auch Blausäure HCN zu den primären Assimilationsprodukten der Pflanze gehört, und ihrerseits zu den Synthesen der stickstoffhaltigen höheren Komplexe dient; wobei dann wohl die einfacheren stickstoffhaltigen Basen (Amine usw.) als Zwischenglieder anzusehen sind.

erwiesen (*Pflüger*). Zweifelhaft ist trotz vieler Bemühungen noch immer die Entstehung aus Fettsäuren, während der Glycerinanteil der tierischen Fette wohl als Zuckerbildner in Betracht kommt. Aus allen diesen Quellen wird der Zuckervorrat des Blutes gespeist und zwar bleibt er in der Norm völlig konstant, da ein gewisser Gehalt an diesem Nährstoff jeweilig unbedingt erforderlich ist. Der Überschuß wird weiter verändert, und zwar in dreierlei Form. Ein Teil wird schnell in Glykogen umgewandelt, und, vor allem in Leber und Muskeln, abgelagert.

Das Glykogen dient als Reserve. Sobald der Zucker des Blutes im Stoffwechsel der Gewebe verbraucht ist, wird in der Leber immer wieder neuer Vorrat durch die Zellfermente freigemacht. Im Hunger und bei strenger Muskelarbeit gelingt es, die Depots fast völlig zu erschöpfen; sobald aber wieder Nahrung zugefügt wird, werden sie wieder ergänzt. Diese Glykogendepots sind zur Erhaltung des Blutzuckers (s. o.) so unentbehrlich, daß sie auch dann angelegt werden, wenn gar kein Zucker in der Nahrung zugeführt wird: dann wird eben Eiweiß, vielleicht auch Fett in Zucker übergeführt, um Glykogen ablagern zu können. Daß diese Depots nicht in Form von Zucker selbst niedergelegt werden, hat seinen Grund darin, daß Zucker ein leicht löslicher Stoff mit starkem osmotischem Drucke ist, der nicht in unbegrenzten Mengen in der Blutbahn kreisen kann. Er müßte also ausgeschieden werden, sollen nicht die osmotischen Verhältnisse des Körpers gestört werden, und um das zu vermeiden, wird er eben in eine unlösliche, osmotisch unwirksame Form übergeführt.

Ist die Ernährung mit Kohlehydraten eine sehr reichliche, wie bei der Mast, so kann ferner der Fall eintreten, daß die Glykogendepots sozusagen überlastet sind, dann wird der überschüssige Zucker in Fett verwandelt durch einen im wesentlichen reduzierenden Vorgang (vgl. S. 38), und als solches in den Fettdepots abgelagert.

Ein anderer, kleinerer Teil des Zuckers wird in irgendeiner Form in die lebende Substanz aufgenommen. Darüber wissen wir noch so gut wie nichts.

Auch das wissen wir nicht, ob aus Zucker im tierischen Organismus durch Anlagerung von Aminogruppen schließlich Eiweiß werden kann; der umgekehrte Weg, Entstehung von Zuckern aus Proteinen, ist jedenfalls nachzuweisen.

Die wichtigste Rolle des Zuckers schließlich ist seine Verwendung als Energiequelle. Der Zucker wird im Stoffwechsel oxydiert und gibt dabei seine freie Energie ab, die nun zur Leistung von Arbeit, z. B. Drüsenarbeit oder Muskelarbeit, verwendet wird. Gleichsam als Nebenprodukt entsteht dabei Wärme. Ob der Zucker das einzige Material ist, das diese Energie direkt abgeben kann, ob tatsächlich, wie behauptet worden ist, die Fette vorher im arbeitenden Muskel in Zucker oder zuckerähnliche Stoffe oxydiert werden müssen, sei hier nicht weiter erörtert. Jedenfalls bilden bei unbeeinflußter Nahrungsaufnahme die Kohlehydrate eine Hauptquelle der Energie. Und deswegen sind die Glykogendepots so wichtig, weil sie einen ständigen und leicht zu verwertenden Vorrat an Energie für etwa plötzlich erforderte größere Leistungen des Körpers darstellen. Man hat sie ganz passend verglichen mit dem „täglichen Gelddepot", das man auf der Bank liegen und jeden Tag zur Verfügung hat, während die schwerer mobilisierbaren Fettdepots sozusagen Wertpapiere darstellen, die man erst zum Verkauf bringen muß.

Bei dieser Leistung gibt also der Zucker seine Energie her, indem er mit Sauerstoff in Beziehung tritt, oxydiert wird. Dabei entsteht schließlich Kohlendioxyd und Wasser. Wie aber dieser Prozeß vor sich geht, darüber haben wir noch gar keine gesicherte Kenntnis. Erst in allerjüngster Zeit beginnt sich das Dunkel etwas zu lichten, wenn auch noch nichts bewiesen erscheint. Danach walten in der Zelle des tierischen Organismus ähnliche Fermente wie in der Hefe (S. 69). Der Zucker wird also zuerst quasi vergoren bis zu den labilen Zwischenprodukten, die sich bei Abwesenheit von O_2 in Alkohol oder in Milchsäure umlagern können ; bei Anwesenheit von O_2 hingegen, also im normalen Stoffwechsel, werden diese labilen

Stoffe nun von den oxydierenden Fermenten der Zelle angegriffen und schließlich zu den Endprodukten oxydiert. Wie gesagt, ist das eine Hypothese, die sich vorläufig im wesentlichen auf Experimente an pflanzlichen Zellen stützen läßt (*Palladin*).

Jedenfalls hat man guten Grund, anzunehmen, daß zum mindesten bei einem Teil des Zuckers die erste Phase der Aufspaltung ohne Aufnahme von Sauerstoff verläuft, sei es, daß direkt Milchsäure entsteht, oder auf dem eben berührten Umwege über die „Zwischenkörper", aus denen unter anderen Bedingungen auch Alkohol entstehen kann, der ja auch im Tierkörper gefunden worden ist (S. 8). Und diese Auffassung ist äußerst wichtig für die Bedeutung der Kohlehydrate als Energiespender für die Muskelarbeit. Denn die Bildung von Milchsäure resp. Alkohol aus Zucker ist eine Reaktion, die Energie liefert, ohne daß Sauerstoff aufgenommen werden muß. Sie ist also eine Energiequelle in allen den Fällen, wo der Muskel arbeiten soll, ohne genügende Mengen Sauerstoff zur wirklichen Verbrennung zur Verfügung zu haben. Dies ist dauernd der Fall bei einigen parasitisch lebenden Tieren (Eingeweidewürmer, Fliegenlarven im Darm), die ihren gesamten Energiewechsel auf diesem Wege aus Kohlehydraten durch anaerobe Umsetzungen decken (*Weinland*); es kommt aber auch bei Fröschen (*Lesser*) und sogar bei Warmblütern zeitweise vor. Die in Freiheit gesetzte Energiemenge bei der Milchsäurebildung und ähnlichen Vorgängen ist relativ zwar nicht groß im Verhältnis zur totalen Verbrennung, aber groß genug, um dem Muskel über eine kurze Zeit des Sauerstoffmangels hinwegzuhelfen. Und diese Notwendigkeit tritt auch im scheinbar normalen Leben oft genug ein, da, wie *Zuntz* berechnet hat, bei jeder starken Muskelanstrengung in der ersten Zeit der Sauerstoff des Blutes nicht ausreicht, um eine völlige Verbrennung zu bewirken. Es geht also der späteren Anpassung bei solchen Anstrengungen stets eine Periode relativer Sauerstoffnot vorher, und dabei muß die Milchsäurebildung als Energiequelle einsetzen. Nachher

verbrennt dann auch die Milchsäure unter Hergabe des Restes der Energie. Dieses Vermögen, ohne Sauerstoff Energie zu liefern, ist aber den Kohlehydraten allein gegeben, und deshalb spielen sie in der Lieferung von Energie für Arbeit eine ganz überragende Rolle, deshalb gibt sich der Organismus die größte Mühe, seine Glykogendepots immer wieder zu ergänzen, und sollte dies selbst im Hunger auf Kosten des Körpereiweiß geschehen. Die Kohlehydrate sind absolut unentbehrliche Energiereservoire für die Zeiten des Sauerstoffmangels, und können dabei weder durch Fett noch durch Eiweiß direkt ersetzt werden. Insofern sind also nicht alle Kraftspender qualitativ gleichwertig. Gleichwertig sind sie — annähernd — nur in quantitativem Sinne insofern, als sie bei restloser Verbrennung im Maße ihrer physiologischen Verbrennungswärme ausgenützt werden können. Näheres s. bei Stoffwechsel.

II. Die cyclischen Substanzen des Tierkörpers.

Im Tierkörper kommen eine Reihe von Stoffen vor, die sich vom Benzolkern ableiten, und die man als isocyclische Substanzen bezeichnet, sowie solche, die stickstoffhaltige, sogenannte heterocyclische Ringe enthalten.

Zu den isocyclischen Ringen gehören die Cholesterine und ihre Abkömmlinge, die Gallensäuren.

Unter den heterocyclischen finden wir die Abbauprodukte der Nukleinsäuren, die Purine und Pyrimidine.

Beide Gruppen endlich sind vertreten unter den Abbauprodukten der Proteine. Das Proteinmolekül enthält außer den bereits beschriebenen Aminosäuren der Fettreihe noch weitere, die einen Benzolring tragen, und solche, die von den heterocyclischen Kernen des Pyrrols, Indols und Imidazols abzuleiten sind.

Die Proteine werden im Darmkanal mehr oder minder vollständig in ihre Bestandteile gespalten. Was von den Spaltprodukten die Darmwand passiert hat, oder was sich aus Körpereiweiß selbst im physiologischen Abbau gebildet hat (vgl. bei Kapitel Proteine), wird nun im Stoffwechsel verändert. Meist geht das weiter bis zu den Endprodukten Harnstoff, CO_2 und Wasser. Außer diesem direkten Abbau gibt es aber noch Nebenwege, sei es, daß im normalen Stoffwechsel sich aus den Abbauprodukten stickstoffhaltige Stoffe bilden, die bestimmte Funktionen im Körper auszuüben haben, sei es, daß sich unter krankhaften Bedingungen Vorgänge einstellen, die auf solchen abweichenden Wegen verlaufen.

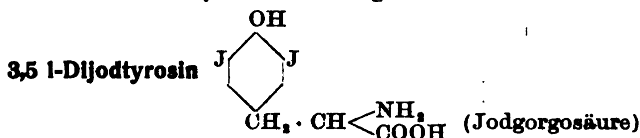
Diese Vorgänge spielen nun gerade bei den cyclischen Abbauprodukten der Proteine eine sehr viel wichtigere

Tyrosin gibt mit *Millons* Reagens ($HgNO_3$ in HNO_3 mit etwas Nitrit) die bekannte Rotfärbung der Proteine.

Nachweis: *Piria*sche Reaktion: Tyrosin in konzentrierter H_2SO_4 gelöst, neutralisiert und mit 1 Tropfen $FeCl_3$ versetzt, gibt violette Färbung.

*Mörner*sche Reaktion: Tyrosin gibt mit starker H_2SO_4 und etwas Formaldehyd Grünfärbung.

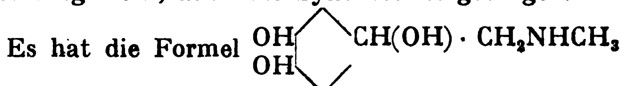
3,5 l-Dijodtyrosin



ist das Spaltprodukt einiger natürlich vorkommender jodhaltiger Proteine, des Gorgonins und Spongins (s. d.), die z. T. auch die entspr. Bromverbindung enthalten. Aus künstlich jodierten Proteinen ist diese Substanz ebenfalls erhalten worden, aber bisher nicht aus Thyreoglobulin.

l-Adrenalin, Suprarenin, ist der charakteristische Bestandteil der Nebenniere (s. unten). Es wird aus dieser dargestellt, auch die Synthese ist gelungen.

Es hat die Formel



Findet sich auch im Speichel einer Kröte (Bufo agua). Kristalle vom Sp. 212°. Schwer löslich in Wasser und Alkohol. Unlöslich in Äther. Löslich in Säuren, da es basischer Natur ist. $[\alpha]_D = -53°$ in H_2SO_4, in Essigsäure 43°. Wirkt reduzierend. Geht durch Luft in braunen Farbstoff über, ein Vorgang, der durch oxydierende Fermente erheblich verstärkt wird (s. unten).

Im Körper entsteht Adrenalin vermutlich aus dem Tyrosin. Sicheres ist noch nicht bekannt.

Von sonstigen im Tierkörper normal vorkommenden Benzolderivaten sei nur erwähnt das Chinon $C_6H_4O_2$, das in der Assel Julus gefunden wurde, das Cantharidin der spanischen Fliege Lytta vesicatoria, das ein kompliziertes Derivat eines hydrierten Benzolringes darstellt, sowie die Carminsäure der Cochenillelaus, die sich von einem Doppelringe Hydrinden ableitet.

Außerdem aber entstehen aus diesen aromatischen Stoffen sicherlich auch viele **Pigmente** der Tiere. Tyrosin geht durch ein oxydoreduzierendes Ferment, Tyrosinase, in Pigmente über. Ein Dioxyphenylalanin ist das Chromogen des normalen dunklen Pigmentes der Men-

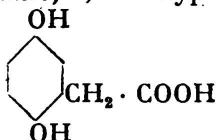
schenhaut, wird durch eine spezifische Oxydase (s. d.) gefärbt (Dopamelanin). Durch Oxydation verschiedener aromatischer Stoffe entstehen die Tinte der Sepia, die Hautpigmente der Insekten und auch der höheren Tiere, das Pigment der Chorioidea, der Tumoren, kurz alle die braunen oder schwarzen Pigmente, die man als **Melanine** zusammenfaßt. Diese Oxydation geht häufig spontan an der Luft vor sich (vgl. Alkapton S. 94), wie so vielfach bei aromatischen Basen, und wird durch Fermente erheblich beschleunigt. Auch beim Kochen mit Säuren entstehen schwarzbraune Stoffe, die sog. Huminstoffe.

Bedeutung des Adrenalins, die Hormone.

Das Adrenalin ist der einzige bisher chemisch genau erkannte Vertreter einer sehr wichtigen Klasse von Körpern, der sogenannten Hormone. Fast alle Organe bilden ganz spezielle Stoffe, die in der Regulierung der Funktionen eine oft entscheidende Rolle spielen. Am besten physiologisch erkannt sind die Stoffe, die in den „endokrinen“ Drüsen (mit innerer Sekretion) gebildet werden, der Schilddrüse, der Nebenniere, der Hypophyse und dem Pankreas. Auch in den Genitaldrüsen werden sie gebildet und im Darm. Welcher Art chemisch diese Stoffe sind, läßt sich nicht sagen, sie gehören wahrscheinlich ganz verschiedenen Klassen an. Ein Hormon der Thyreoidea ist z. B. ein Jodeiweiß, Thyreoglobulin. Alle diese Stoffe sind für den regelmäßigen Ablauf der Vorgänge im Stoffwechsel unbedingt nötig, bei ihrem Ausfall treten schwere Störungen auf. Das Adrenalin hat im Tierversuch zunächst eine enorme Wirkung auf den Blutdruck im Sinne einer Erhöhung, und zweifellos ist seine Sekretion in das Blut eines der Mittel, um den Blutdruck zu regulieren. Daneben steht es aber in wesentlichen, wenn auch nicht klar erkennbaren Beziehungen zum Zuckerstoffwechsel, und zwar bildet es dabei einen Antagonisten zu einem anderen Hormon, das vom Pankreas gebildet wird. Bekanntlich bewirkt die totale Entfernung des Pankreas schweren tötlichen Diabetes. Das soll nun nach neueren Anschauungen dadurch mit bedingt sein, daß nach Fort-

fall des Pankreashormons das Adrenalin ohne Einschränkung seine Funktion erfüllt, das Leberglykogen mobil zu machen, so daß nun eine Überschwemmung des Blutes mit Zucker erfolgt. Im normalen Stoffwechsel regulieren also diese beiden Hormone durch ihren Gegensatz den Zuckerstoffwechsel. Diese Dinge sind noch stark hypothetisch, aber sehr wichtig (s. im II. Hauptteil).

Homogentisinsäure, 1,4-Dioxyphenyl-5-Essigsäure



kommt im Harn ausschließlich bei der Alkaptonurie, einer sonderbaren Anomalie des Eiweißstoffwechsels, vor. Der Harn färbt sich dabei schnell dunkel, weil die Homogentisinsäure leicht zersetzlich ist. Krankheitssymptome fehlen.

Prismen, leicht löslich in Wasser, Alkohol, Äther. Sp. 146°. Stark reduzierend. Auch synthetisch hergestellt.

Die Alkaptonurie ist wichtig geworden für die Aufklärung des normalen Eiweißstoffwechsels. Die Hauptfrage ist die: Ist die Homogentisinsäure ein Zwischenprodukt, das aber der normale Organismus weiter zerstört, so daß der Zufall dieser Abnormität nur einen Einblick in das normale Getriebe gestattet, oder tritt die Homogentisinsäure überhaupt im normalen Stoffwechsel nicht auf? Der normale Mensch verbrennt Homogentisinsäure ganz glatt, so daß sie also ein Zwischenprodukt sein kann. Ob sie es wirklich ist, ist mit absoluter Bestimmtheit nicht zu entscheiden, aber wahrscheinlich gemacht.

Jedenfalls entsteht sie nicht im Darm durch Fäulnis, wie etwa die Phenole (s. unten). Wenn aber die Homogentisinsäure ein Zwischenprodukt ist, so kann ihr Auftreten oder Nichtauftreten bei Darreichung bestimmter aromatischer Stoffe an Alkaptonuriker Fingerzeige darüber geben, in welcher Weise aromatische Körper im Stoffwechsel verändert werden. Man hat deshalb mit zahlreichen Stoffen solche Versuche gemacht, die inter-

essante Resultate ergeben haben. Erwähnt sei z. B., daß nach Eingabe von Phenylalanin die Ausscheidung von Homogentisinsäure zunimmt, sowie daß aus Homogentisinsäure sich Acetessigsäure bilden kann.

Ein cyclischer Körper soll auch das Uronod, der natürliche Geruchsstoff des Harns sein, der als neutrales gelbes Öl in sehr geringer Menge isoliert worden ist. Er soll die Formel C_6H_8O und die Konstitution eines 3-Cyclohexen-1-on besitzen.

2. Fäulnisprodukte.

Durch Fäulnis entstehen folgende Stoffe, die sich im Körper auffinden lassen:

Aus Tyrosin:

p-Oxyphenylpropionsäure $(OH)\,C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, im Harn und im Kot.

p-Oxyphenylessigsäure $(OH)\,C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot COOH$ im Darm und Harn, bei Kaninchen nach Tyrosinfütterung. Sie entstehen vielleicht auch z. T. im Stoffwechsel.

Aus Phenylalanin:

β-Phenylpropionsäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ und Phenylessigsäure $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$, nicht im Harn, aber im Kot; wohl aber tritt ihr Paarling mit Glykokoll, die Phenacetursäure $C_6H_5 \cdot CH_2CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$ im Pferdeharn auf.

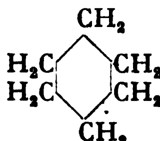
Aus allen diesen Stoffen entstehen bei weitergehender bakterieller Zersetzung p-Kresol, o-Kresol $C_6H_4{<}^{CH_3}_{OH}$ und Phenol C_6H_5OH, sowie geringe Mengen Benzoesäure C_6H_5COOH. Diese werden dann im Körper entgiftet, und zwar geschieht das hauptsächlich durch Bindung an Schwefelsäure, wobei z. B. Phenolschwefelsäure $C_6H_5O \cdot SO_3H$ entsteht. Diese „Ätherschwefelsäuren" (gepaarte Schwefelsäuren) sind ständig im Harn und der Galle vorhanden. Ihre Menge schwankt stark mit der Ausdehnung der Fäulnisprozesse im Darm. Andere Entgiftungspaarungen sind die mit Glykokoll (S. 21) und Glukuronsäure (S. 80). Benzoesäure wird fast ausschließlich als Benzoylglykokoll (Hippursäure) ausgeschieden. Phenol und Kresol binden sich nicht an Glykokoll, aber an Glukuronsäure, jedoch nur bei künstlicher Zufuhr von Phenol. Alle diese Vorgänge spielen sich wohl hauptsächlich in der Leber ab.

Einige andere Stoffe, wie z. B. Brenzcatechin, das im Harn der Herbivoren vorkommt, sind nicht als

Eiweißabkömmlinge, sondern als aus Pflanzenstoffen der Nahrung entstammend anzusehen, ebenso wie die Benzoesäure der Hippursäure bei Pflanzenfressern (S. 21), bei denen auch wohl die großen Mengen von Phenolen nicht allein durch Eiweißfäulnis im Darm entstehen, sondern auch aus aromatischen Bestandteilen der Pflanzennahrung.

II. Hydroaromatische Substanzen.

Die im folgenden beschriebenen kleinen Gruppen von Körpersubstanzen leiten sich von Benzolkernen ab, die unter Auflösung der Doppelbindungen Wasserstoff aufgenommen haben, z. B. vom Hexahydrobenzol:



1. Die cyclischen Zucker.

Die einfachsten*) und in ihrer Konstitution sichergestellten Stoffe dieser Art sind die sogenannten cyclischen Zucker $C_6H_{12}O_6$, die man früher wegen ihrer Elementarformel und ihres süßen Geschmackes zu den Zuckern stellte. Ob sie indessen physiologisch irgend etwas mit ihnen zu tun haben, ist unbekannt**). Es ist auch nicht einmal sicher, ob der einzig wichtige unter den tierischen Ringzuckern, der Inosit, nicht einfach aus der pflanzlichen Nahrung stammt.

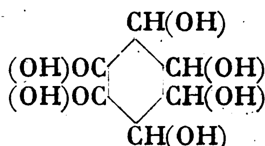
i-Inosit ist in allen tierischen Geweben in geringer Menge aufzufinden. Auch im Pflanzenreich ist er sehr häufig, auch als Phosphorsäureester (Phytin). Dieser Inosit ist optisch inaktiv, nicht racemischer Natur. Die optischen Antipoden sind in Pflanzen gefunden worden.

---

*) Ein hydroaromatischer Kohlenwasserstoff $C_{30}H_{50}$ liegt anscheinend in dem Spinacen aus einigen Fischtranen vor.

**) Für einen gewissen Zusammenhang spricht die Überführbarkeit von Inosit in Furfurol, das ein charakteristisches Reaktionsprodukt der echten Zucker darstellt (*Neuberg*), s. a. S. 84.

Es ist ein Hexaoxyhexahydrobenzol

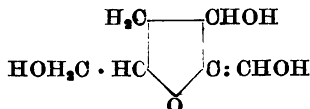


Weiße Kristalle, Sp. 225°. Löslich in Wasser.

Andere Ringzucker sind der isomere Scyllit in den Knorpelfischen, sowie die pflanzlichen Cocosit und Quercinit.

Der Mytilit aus dem Schließmuskel der Mießmuschel enthält nur fünf Oxygruppen.

Ein Zuckerderivat mit einem Fünfring ist das Glucal, durch Reduktion von Glucose von *Emil Fischer* erhalten. Es hat die Formel



Es hat insofern Interesse, als es nach einer neuen Ansicht in den tierischen Nukleinsäuren vorkommen soll.

2. Cholesterine.

Das Ch. und einige wohl aus ihm entstehende Stoffe sind die einzigen Repräsentanten der Gruppe der Sterine im Tierkörper.

Biologisch rechnet man die Gruppe der Sterine zu den Lipoiden (S. 49), obwohl sie chemisch mit den Phosphatiden nicht die geringste Verwandtschaft aufweisen. Es sind vielmehr Körper, deren chemische Grundlage komplizierte hydrierte Kohlenstoffringe sind.

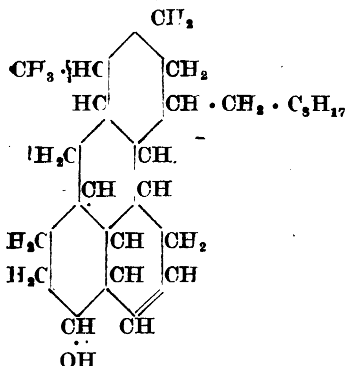
Das eigentliche Cholesterin $C_{27}H_{45}OH$ ist frei und in seinen Fettsäureestern ein fast überall aufzufindender Zellbestandteil. Sehr reichlich findet es sich im Gehirn, wo es nahezu 20% der Trockensubstanz in der weißen Hirnmasse ausmacht. Ferner ist es in der Galle vorhanden und auch in Gallensteinen, die besonders reich daran sind. Seine Ester finden sich im Blut, Niere, sowie in den Hautsekreten, namentlich im Wollfett.

Cholesterin kristallisiert in Nadeln, die unlöslich in Wasser sind, löslich in Alkohol, Äther, Benzol usw. Sp. 147°. Optisch aktiv, $[\alpha]_D$ in Chloroformlösung —36°.

Nachweis durch die Probe nach *Salkowski*: Die Lösung in Chloroform gibt mit konzentrierter Schwefelsäure eine kirschrote Färbung, während die Schwefelsäure selbst grünliche Fluoreszenz zeigt; oder durch Himbeerfärbung mit einer Spur Rhamnose und konzentrierter Schwefelsäure. Die Jodzahl ist 68 %. Quantitative Bestimmung durch die in Alkoholäther fast unlösliche Verbindung mit Digitonin.

Von den Estern seien erwähnt das Oleat, Sp. ca. 42°. Stearat, Sp. 82°. Hauptsächlich im Blutserum.

Konstitution. Über die chemische Zusammensetzung des Cholesterins haben die letzten Jahre etwas Licht gebracht. Es ist jedenfalls ein sekundärer Alkohol eines komplizierten Ringsystems, des Cholestens. Dies besteht aus 4 Cyclohexanringen mit einer Doppelbindung und einer Isooktylseitenkette. Die zuletzt aufgestellte wahrscheinliche Konstitutionsformel des Ch. nach *Windaus* ist:



Dem Cholesterin verwandt sind noch folgende im Tierkörper vorkommende Substanzen:

Isocholesterin im Wollfett. Gibt nicht die *Salkowski*sche R. Sp. 194°.

Koprosterin im Kot auch des Menschen. Sp. 95°. Gibt die Farbreaktionen des Cholesterins. Ist ein Reduktionsprodukt des Cholesterins, Dihydrocholesterin, das durch Darmbakterien entsteht, während das

Hippokoprosterin im Pferdekot, das noch stärker reduziert ist, anscheinend aus pflanzlichen Sterinen der Nahrung entsteht.

Spongosterin aus Schwämmen. Sp. 120°. Enthält ebenfalls mehr Wasserstoff als Cholesterin.

Eine dem Cholesterin ähnliche Substanz läßt sich auch in den allerniedrigsten Lebewesen, dem Aethalium (Lohblüte), nachweisen, das Paracholesterin. Außerdem findet sich im Blut und den Geweben ein Oxycholesterin.

Weitere Sterine finden sich überall im Pflanzenreich verbreitet, von denen wir hier nur das Phytosterin, das Sitosterin und das Lupeol nennen wollen. Aus ihnen bilden sich im Stoffwechsel vermutlich die tierischen Cholesterine, wenn auch irgendwelche sicheren Kenntnisse darüber nicht vorhanden sind; nach einer anderen Annahme sollen sie aus Ölsäure entstehen und sich danach von den Fetten ableiten.

3. Gallensäuren.

In der Galle der Wirbeltiere kommen eine ganze Reihe von miteinander verwandten Substanzen vor, deren Konstitution noch nicht aufgeklärt ist. Sie bilden sich wahrscheinlich aus den Cholesterinen, da sie mit dem Oxycholesterin gemeinsame Farbenreaktionen zeigen. Sie bestehen auch im wesentlichen aus hydrierten Benzolkernen.

Cholsäure oder Cholalsäure kommt in der Galle kaum frei vor, sondern gebunden an Glykokoll als Glykocholsäure oder an Taurin als Taurocholsäure, durch deren Spaltung mit Alkalien man sie darstellt.

Sie ist in Kristallen vom Sp. 198° zu erhalten, die in Wasser schwer löslich sind, leichter in heißem Wasser und Alkohol. Mit Alkalien bildet sie lösliche Salze. $[\alpha]_D = +35°$.

Sie gibt eine äußerst empfindliche Blaufärbung mit Jodlösung, sowie eine Rotfärbung mit Furfurol (*Pettenkofer*sche Reaktion.)

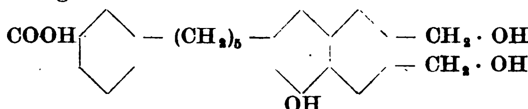
Sie hat die Formel $C_{24}H_{40}O_5$. Zum Zweck der Aufklärung der Konstitution sind eine große Anzahl von Oxydationsprodukten dargestellt worden, die man als Dehydrocholsäure, Biliansäure, Ciliansäure usw. bezeichnet hat.

An weiteren Gallensäuren enthält die Menschengalle noch Desoxycholsäure $C_{24}H_{40}O_4$, Fellinsäure, die Rindergalle die schön kristallisierende Lithocholsäure $C_{24}H_{40}O_3$. Bei anderen Tieren (auch Vögeln und Fischen) sind eine Reihe weiterer Gallensäuren

gefunden worden, stets gebunden, meist an Glykokoll, auch an Schwefelsäure.

Die Choleinsäure der Menschengalle ist nach neueren Forschungen (*Wieland*) eine Kombination von Desoxycholsäure mit Palmitin- resp. Stearinsäure, und zwar 1 Mol. Fettsäure mit 8 Desoxycholsäure, die auch aus den Komponenten erhalten werden kann und sehr beständig ist.

Die Säuren der Menschengalle, Cholsäure und Desoxycholsäure, geben ein gemeinsames Oxydationsprodukt der Formel $C_{22}H_{36}O_8$, das eine vierbasische Säure, die Choloidansäure ist. Von der Konstitution dieses Körpers sei nur erwähnt, daß er einen Hexahydrobenzolring und eine komplizierte Seitenkette enthält. Die Ciliansäure enthält dann zwei, die Cholsäure selbst drei hydrierte Benzolkerne, von denen zwei zusammenhängen, der dritte durch eine C-Kette von ihnen getrennt ist.



wäre die ungefähre Formel. Nennt man den zugrunde liegenden ringförmigen Komplex $C_{23}H_{40}$ Cholan, so ist also die Cholsäure eine Trioxycholancarbonsäure.

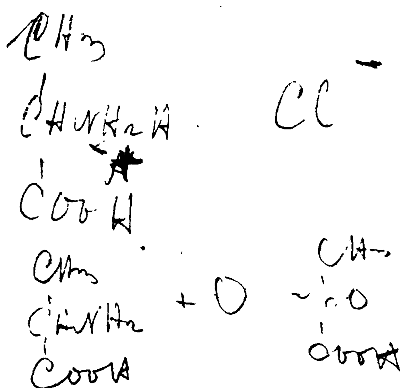
Glykocholsäure fehlt bei reinen Carnivoren, hauptsächlich in der Rindergalle.

Nadeln oder Prismen, ziemlich schwer löslich in Wasser, leicht in Alkohol und Alkalien. Sp. 138° $[\alpha]_D = +2°$.

Taurocholsäure in den meisten Gallen, beim Hunde der ausschließliche Bestandteil.

Nadeln, an der Luft zerfließend, leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol, unlöslich in Äther usw. Zersetzt sich von 100° ab.

Ähnlich Glyko- und Taurocholeinsäure. Scymnolschwefelsäure ist der Bestandteil der Galle von Fischen (Haifisch, Rochen).

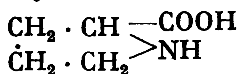


B. Derivate heterocyclischer Ringe.

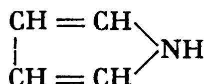
I. Spaltprodukte der Proteine.

1. Genuine Spaltprodukte der Proteine.

l-α-Prolin, l-α-Pyrrolidincarbonsäure



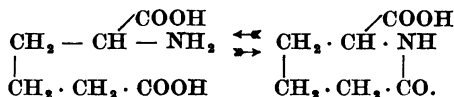
ist ein Derivat des Pyrrolringes



und findet sich bei der Spaltung aller Proteine.

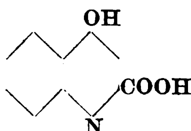
Nadeln, leicht löslich in Wasser und Alkohol. $[\alpha]_D = -77{,}4^\circ$. Sp. 206°.

Daneben findet sich noch ein l-Oxyprolin, bei dem die Oxygruppe in γ-Stellung steht. Ferner kommt wahrscheinlich noch eine Pyrrolidoncarbonsäure präformiert vor, die in sehr engen Beziehungen zur Glutaminsäure steht, in die sie durch Aufnahme von Wasser leicht übergeht, resp. aus der sie umgekehrt unter Wasserabspaltung entsteht.



Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese Pyrrolkörper sogar die Muttersubstanzen der Glutaminsäure sind. Freilich ist es auch nicht absolut sicher erwiesen, ob sie nicht umgekehrt z. T. bei der Darstellung aus anderen Aminosäuren durch Ringschließung sich bilden, die ja gerade beim Pyrrol so leicht eintritt. Allerdings ist es aus verschiedenen Gründen für das Prolin sicher, daß es im Eiweißmolekül präformiert vor-

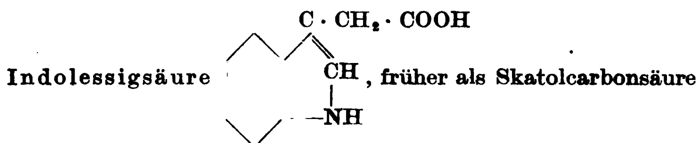
Kynurensäure, γ-Oxy-α-Chinolincarbonsäure



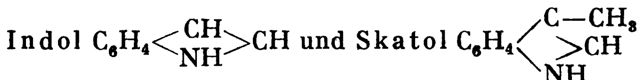
die sich häufig im Hundeharn vorfindet. Da die Säure in kaltem Wasser unlöslich ist, kann sie einfach durch HCl ausgefällt werden. Die Entstehung aus Tryptophan ist sicher, ihr chemischer Weg nicht ganz klar.

Weitere tierische Chinolinderivate sind ein Methylchinolin in der Analdrüse des Skunks, sowie die Salamanderhautgifte Samandrin usw.

Wichtiger sind die Fäulnisprodukte des Tryptophans:



aufgefaßt, kommt auch im normalen Harn vor. Von ihr leitet sich das Urorosein ab.

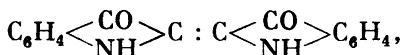


Indol $C_6H_4<\genfrac{}{}{0pt}{}{CH}{NH}>CH$ und Skatol $C_6H_4\genfrac{}{}{0pt}{}{\diagup C-CH_3}{\diagdown NH}>CH$

entstehen zwar bei der Fäulnis der Proteine und kommen im Darmkanal und im Eiter vor, gehen aber nicht als solche in den Harn über, sondern werden vorher oxydiert, wohl hauptsächlich in der Leber.

Indoxyl $C_6H_4<\genfrac{}{}{0pt}{}{C(OH)}{NH}>CH$ ist die wichtigste Substanz. Sie erscheint nur als gepaarte Säure (S. 94) mit Schwefelsäure oder Glukuronsäure im Harn. Die bekannten Farbreaktionen des Harns („Indikanreaktionen") beruhen auf einer weiteren Oxydation des Indoxyls, z. B. mit Eisenchlorid. Dabei entsteht vor allem

Indigblau, der echte Indigofarbstoff,



$$C_6H_4<\genfrac{}{}{0pt}{}{CO}{NH}>C : C<\genfrac{}{}{0pt}{}{CO}{NH}>C_6H_4,$$

der bisweilen auch direkt im Harn oder Schweiß auftritt (blauer Schweiß). Daneben entsteht stets das isomere Indirubin von roter Farbe.

Von den sonstigen Harnfarbstoffen sind das Skatolrot und das stets vorhandene Urorosein ebenfalls Indolderivate. Über die beiden anderen einigermaßen charakterisierten Farbstoffe des Harns, Urochrom und Urerythrin, weiß man gar nichts bezüglich der Konstitution. Urochrom ist schwefelhaltig.

Ein Indigoderivat, und zwar Dibromindigo ist der Schneckenpurpur von Murex brandaris.

Der Farbstoff der Retina, der Sehpurpur (Erytthropsin), der im Lichte gelb wird, ist unbekannter Natur.

II. Blut- und Gallenfarbstoffe, Chlorophyll.*)

1. Blutfarbstoffe.

Echte Blutfarbstoffe, die zu Trägern der respiratorischen Funktion berufen sind, finden wir bei allen Wirbeltieren sowie bei einigen hochorganisierten Avertebraten, nämlich Mollusken und Anneliden. Alle diese Stoffe sind dadurch charakterisiert, daß sie einen Schwermetallkomplex in organischer Bindung enthalten Bei den meisten ist dies Eisen, bei einigen wenigen Kupfer. Neuerdings hat man bei Ascidien noch Vanadium in Blutkörpern gefunden. Bei den höheren Tieren sind diese Farbstoffe absolut auf die geformten Elemente, die roten Blutkörper, beschränkt; das Serum ist farblos, nur bei Beschädigung der Körper (Hämolyse) geht der Farbstoff in das Serum über. Diese Farbstoffe sind die Träger der wesentlichsten physiologischen Rolle des Blutes, indem sie den Gasaustausch zwischen der Außenluft und den Geweben vermitteln, namentlich

*) Die Blutfarbstoffe als solche gehören eigentlich zu den Proteiden. Da sie aber ihre Wichtigkeit ausschließlich dem Farbstoffkomplex verdanken, seien sie hier in diesem Zusammenhange behandelt.

den Sauerstoff zu den Zellen hintransportieren. Diese Fähigkeit zum Transport des Sauerstoffes beruht vor allem darauf, daß sich zwischen dem Hauptblutfarbstoff, dem Hämoglobin, und seinem Oxydationsprodukt, dem Oxyhämoglobin, eine sehr leicht umkehrbare Reaktion abspielt, die bei Anwesenheit des Sauerstoffes ebenso leicht zu seiner lockeren Bindung wie bei Mangel zur Abgabe führt. Diese Reaktion ist augenscheinlich an das Eisen gebunden, das ja auch in vielen anderen Oxydationsreaktionen innerhalb und außerhalb der lebenden Substanz eine wichtige Rolle spielt.

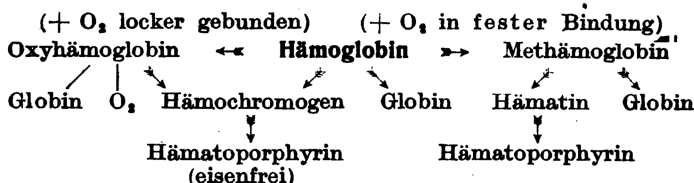
Die Blutfarbstoffe können sich im Tierkörper synthetisch bilden; auf welchem Wege, darüber sind wir, wie bereits erwähnt, noch nicht unterrichtet, man muß nur als wahrscheinlich annehmen, daß sie aus heterozyklischen Stoffen, wie Prolin oder Tryptophan, event. Glutaminsäure (S. 101) entstehen. Sehr merkwürdig ist ihr augenscheinlicher enger Zusammenhang mit dem respiratorischen Farbstoff der grünen Pflanzen, dem Chlorophyll.

Auch über die Umsetzung der Blutfarbstoffe selbst im Stoffwechsel sind wir wenig unterrichtet.

Sie werden vermutlich zum Teil immer wieder regeneriert, so daß nur ein Teil weitergehend abgebaut wird. Die Aufnahme und Abgabe von O_2 scheint beliebig oft ohne Alteration des Farbstoffmoleküles stattfinden zu können. Außerdem sind sie zweifellos die Quelle der Gallenfarbstoffe und einiger Harnfarbstoffe, über die wir noch nichts Sicheres wissen.

Die wichtigsten Blutfarbstoffe, Hämoglobin, Oxyhämoglobin, Methämoglobin usw., bestehen aus einem Eiweißkörper und der eigentlichen charakteristischen Farbstoffgruppe. Der Eiweißkörper ist das Globin, ein den Histonen nahestehendes Protein, das wir an dieser Stelle wiederfinden werden.

Die Zusammengehörigkeit der einzelnen Stoffe läßt sich etwa durch folgendes Schema versinnbildlichen:



a) Die Farbstoffkomponente.

Die Verhältnisse dieser Gruppe von Körpern sind durch neuere Forschungen in den Hauptzügen geklärt, doch bestehen noch Widersprüche, so daß wir hier nur auf das Allerwichtigste eingehen können.

Wir wissen bisher etwa folgendes:

Ein aus vier Pyrrolkernen in komplizierter Bindung aufgebauter Körper, den man unter dem Namen Hämatoporphyrin dargestellt hat, nimmt Eisen auf, und zwar so, daß das Eisen 2 Imidwasserstoffe (—NH) zweier Pyrrolringe ersetzt*) und sie dadurch verbindet.



Dabei entsteht ein eisenhaltiger Stoff, das Hämochromogen. An das Eisenatom lagern sich die Gase an, die vom Blutfarbstoff und seinen Spaltprodukten aufgenommen werden, also je nachdem Sauerstoff oder Kohlenoxyd.

Das Hämochromogen enthält das Eisen im Oxydulzustand, also zweiwertig, bei der Bindung von Sauerstoff bleibt das Fe zweiwertig und es entsteht ein Peroxyd $^{N}_{N}{>}Fe \ldots O_2$.

Dieses Hämochromogen ist der eigentliche Paarling des Hämoglobins, das Peroxyd der des Oxyhämoglobins. Ganz davon zu trennen ist ein anderes eisenhaltiges Spaltprodukt des Blutfarbstoffes, das aus

*) Außerdem ist es wahrscheinlich noch durch zwei Nebenvalenzen an die anderen Pyrrolstickstoffe gebunden, doch kann ich auf diese Frage nicht genauer eingehen.

ihm bei der Spaltung bei Gegenwart von Luft entsteht und früher immer für das eigentliche Spaltprodukt des Oxyhämoglobins gehalten wurde, das Hämatin. Dieses enthält das Eisen als Oxyd, also dreiwertig. Es ist anzusehen als das Spaltprodukt des Methämoglobins, einer Abart des Blutfarbstoffes, die aus Hämoglobin durch Oxydation entsteht und den Sauerstoff nicht in lockerer Bindung wie das Oxyhämoglobin enthält, sondern in fester Hydroxylbindung am dreiwertigen Eisen. $>Fe \cdot OH$.

Als Salze dieses Hämatins sind die sogenannten Hämine anzusehen, z. B. Chlorhämin, die aus Hämatin durch Salzsäure usw. entstehen und an Stelle des OH ein Cl besitzen, am Eisen gebunden: $>Fe \cdot Cl$.

Diese im wesentlichen den Anschauungen von *Küster* entnommene Übersicht hat wenigstens den Vorzug, daß sie imstande ist, ein verständliches Bild für die Umwandlungen der Blutfarbstoffe und die Anlagerung der Gase zu geben. Sie ist deshalb für den Anfänger sehr zur Orientierung geeignet. Es darf aber nicht verschwiegen werden, daß gegen wichtige Punkte, vor allem gegen die Zweiwertigkeit des Eisens im genuinen Blutfarbstoff, energisch Widerspruch erhoben ist.

Diese Frage, in welcher Form also das Eisen im genuinen Blutfarbstoff gebunden ist, wird auch vorläufig dadurch nicht geklärt, daß die Konstitution des Hämins im wesentlichen bekannt geworden ist (s. u.). Denn daß dies das Fe als dreiwertiges Eisen in komplexer Bindung enthält, ist ja allgemein anerkannt.

Hämochromogen entsteht aus Hämoglobin durch Alkalispaltung bei Ausschluß von Sauerstoff, andererseits aus Hämatin durch Reduktion, am besten mit Hydrazin.

Es kristallisiert schön; wird am besten durch sein sehr charakteristisches Spektrum gekennzeichnet, das auch den Blutnachweis selbst in sehr verdünnten Lösungen gestattet. Es zeigt einen Streifen im Gelbgrün zwischen D und E und einen zweiten bei E.

Es ist eine Säure, in alkalischer Lösung mit kirsch-

roter Farbe beständig. Stärkere Säuren zerstören es schnell. Unlöslich in Wasser, Alkohol und Äther.

Hämochromogen geht durch Zink und Eisessig unter Verlust des Eisens in Hämatoporphyrin über und kann auch aus diesem durch Aufnahme von Eisen unter Luftabschluß synthetisch erhalten werden.

Fig. 1.



*Teichmann*sche Häminkristalle. Vergr. 175.

Hämatin bildet sich aus Hämoglobin durch Säuren bei Luftzutritt. Am besten erhält man es aus Kristallen durch Pepsin und HCl (α-Hämatin), oder aus Hämin durch Alkalien.

Hämatin ist bisher nicht kristallisiert erhalten worden: schwarzblaue Substanz.

Unlöslich in Wasser, Alkohol, Äther, löslich in Säuren und Alkalien. Hämatin ist eine Säure, die wahrscheinlich

2 freie Carboxyle enthält. Durch starke Säuren geht es ebenfalls unter Eisenverlust in Hämatoporphyrin über. Es bindet Sauerstoff und CO nicht mehr, wohl aber HCN.

Das aus dem Chlorhydrat Hämin durch Alkalien gewonnene Hämatin verhält sich von dem durch Pepsin-HCl aus Blutfarbstoff gewonnenen etwas verschieden.

Die **Hämine** sind, wie erwähnt, die Salze des Hämatin mit Halogenen. Es wird dabei das OH des Hämatin durch Cl oder Br ausgetauscht.

Das Chlorhämin entsteht durch Behandeln von Blut mit kochendem Eisessig und Kochsalz, dabei entsteht es in Form der bekannten *Teichmann*schen Häminkristalle, die seit langem zum Nachweis von Blut dienen. (Fig. 1.)

Aus Verdauungshämatin (α) entsteht es direkt durch HCl, aus dem anderen schwierig.

Rhombische, doppeltbrechende, braungefärbte Säulen. Durch Anilin wird ein Molekül HCl abgespalten, es entsteht das Dehydrochloridhämin, das dem Hämatin ähnlich ist. Durch Anlagerung von Wasserstoff geht Hämin in Mesohämin über, das Eisensalz des Mesoporphyrins (s. u.).

Hämatoporphyrin ist das erste eisenfreie Umwandlungsprodukt, das aus den bisher genannten durch Säuren entsteht. Eine Spaltung des Moleküls tritt dabei nicht ein (s. u.). Durch Wiederaufnahme von Fe kann es je nachdem in Hämochromogen oder Hämatin übergehen. Es bildet Salze mit Säuren und Alkalien. Als Chlorhydrat schön kristallisiert (Fig. 2), doch ist auch das freie Hph. kristallisiert zu gewinnen.

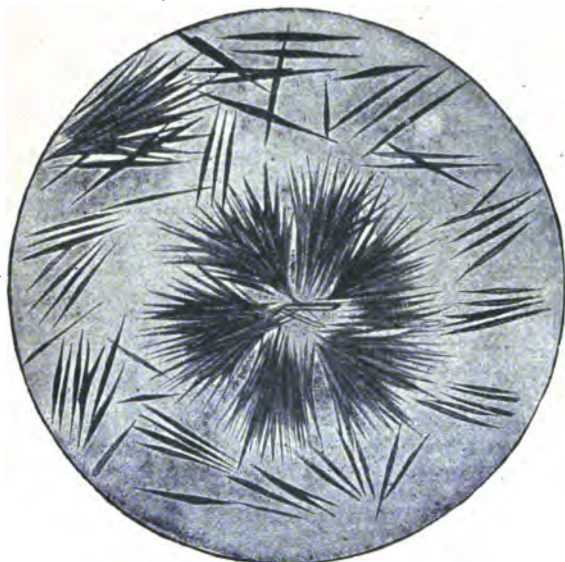
Es ist eine zweibasische Säure.

Mesoporphyrin entsteht daraus und direkt aus Hämin durch Reduktion, ist dem Hämatoporphyrin sehr ähnlich. Man kann in diesen Komplex das Eisen wieder einführen, dann erhält man das Mesohämin, das 2 H mehr enthält als Hämin, und auch direkt aus Hämin erhalten werden kann (s. o.). Ein weiteres Porphyrin hat *Willstätter* neuerdings durch Reduktion aus Hämatoporphyrin kristallisiert erhalten, das Hämoporphyrin.

Zwei weitere Porphyrine sind im Harn und Kot aufgefunden worden. Das Harnp. tritt bei einer eigenen Stoffwechselanomalie auf (Haematoporphyrinuria congenita), ferner bei Fieber, Vergiftungen. Das Harnp. ist aber nicht mit dem Haematop. identisch. Es hat die Formel $C_{40}H_{36}N_4O_{16}$ (*Hans Fischer*). Das Kotp. hat 4 Carboxylgruppen weniger $C_{36}H_{36}N_4O_8$; es ist ebenfalls im Harn vorhanden.

Über die Konstitution und den Zusammenhang dieser Stoffe haben die neueren Forschungen, vor allem von *Küster*, *Willstätter* und *Hans Fischer* einiges Licht gebracht, wenn auch die endgültigen Formeln der Natur-

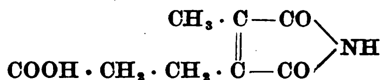
Fig. 2.



Salzsaures Hämatoporphyrin.

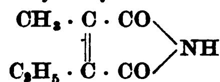
stoffe noch nicht sicher sind. Was feststeht, ist etwa folgendes:

Bei oxydativer Spaltung liefern diese Stoffe erstens das Imid der Hämatinsäure.

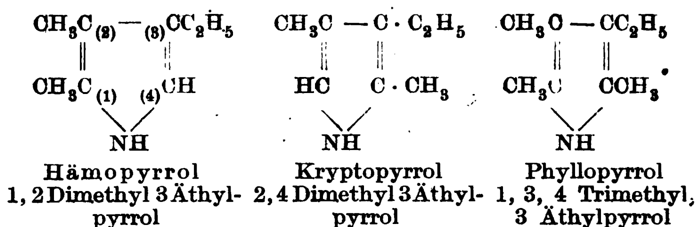


sowie das Anhydrid derselben Säure, ferner durch Abspaltung von CO_2:

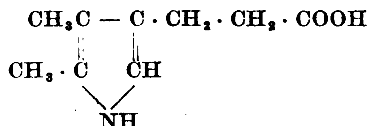
Methyläthylmaleinimid.



Bei reduktiver Spaltung dagegen entsteht ein Gemisch verschiedener Pyrrolderivate, das sog. Rohhämopyrrol, in dem bisher gefunden worden sind:



und ein 2 Methyl 3-Äthylpyrrol. Bei saurer Reduktion entstehen Säuren, so vor allem die Carbonsäure des Hämopyrrols, die Phonopyrrolkarbonsäure (Dimethylpyrrylpropionsäure)

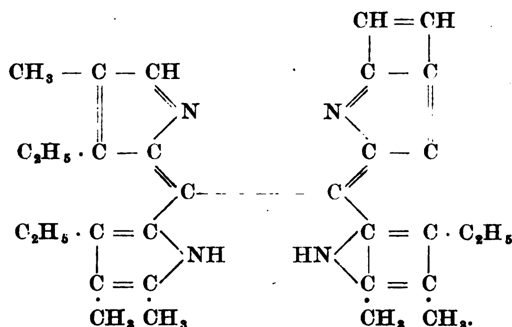


daneben die Carbonsäure des Phyllopyrrols, und wahrscheinlich auch des Kryptopyrrols.

Diese Stoffe liefern bei der Oxydation die oben erwähnten Produkte. Zu denselben Spaltprodukten führt nach *Willstätter* der Abbau des Chlorophylls, das aber an Stelle des Eisens organisch gebundenes Magnesium enthält. Auf die Einzelheiten der Chlorophyllfrage sei hier nicht weiter eingegangen. Für die Aufklärung der Zusammensetzung des Blutfarbstoffs sind aber diese Arbeiten deshalb von großer Bedeutung geworden, weil *Willstätter* zeigen konnte, daß die von ihm aus Chlorophyll dargestellte Kernsubstanz, das Ätioporphyrin, auch aus Blutfarbstoff, resp. aus Hämoporphyrin erhalten werden kann, und zwar durch Abspalten von Kohlendioxyd.

Nach *Willstätter* entwickelt sich nun die Konstitution der Stoffe folgendermaßen:

Das **Aetioporphyrin** hat die Formel $C_{31}H_{36}N_4$, ist also sauerstofffrei. Es enthält vier Pyrrolringe, drei davon sind entsprechend den bekannten Bestandteilen des Hämopyrrols mit Methyl- resp. Äthylgruppen besetzt, während der vierte anscheinend einen Komplexring bildet, so daß folgende Formel resultiert:



Nun ist **Hämoporphyrin** (ebenso wie einige isomere Porphyrine aus Chlorophyll) eine **Dikarbonsäure** dieses Kerns, folglich hat dieser Körper und das isomere Mesoporphyrin die Formel



$C_{33}H_{36}O_4N_4$

und damit folgt weiter für Hämatoporphyrin, das anstatt einiger Wasserstoffe an den Seitenketten OH enthält,



$C_{33}H_{38}O_6N_4$

und schließlich für **Hämin**



$C_{33}H_{32}O_4N_4Fe\,Cl$.

Sowohl das Magnesium im Chlorophyll, wie auch der FeCl-Komplex im Hämin fügt sich durch Ersatz der beiden freien Imidwasserstoffe in die obige Formel ein, jedoch muß das Hämin selbst, da es noch weniger H enthält, eine noch kompliziertere Einzelstruktur besitzen, die *Willstätter* hypothetisch formuliert, auf die ich hier aber nicht eingehen kann. Das Wesentliche ist also die Zusammensetzung des Hämins aus 4 substituierten Pyrrolkernen, die einerseits durch eine — C — C — Gruppe, andererseits durch FeCl zusammengehalten werden. Dementsprechend könnte im Hämochromogen statt des >FeCl-Komplexes ein >Fe··, im Hämatin ein >Fe··· OH als Bindeglied auftreten. (S. 107.) Die Ansichten von *Küster* und *Hans Fischer* sind etwas abweichend. *Küster* nimmt als Bruttoformel für Hämin $C_{34}H_{32}O_4N_4Cl$ an.

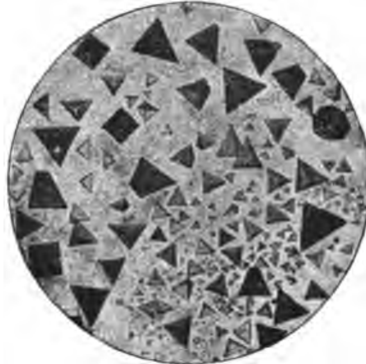
b) Die eigentlichen Blutfarbstoffe.

Aus dem eisenhaltigen Farbstoffkomplex bauen sich nun durch Anlagerung des basischen Histons Globin (S. 197) in vermutlich salzartiger Bindung die eigentlichen Blutfarbstoffe auf.

Die beiden Farbstoffe des normalen Blutes sind das **Hämoglobin** und sein Sauerstoffadditionsprodukt, das

Oxyhämoglobin. Die Kristalle, die aus Blut bei Luftzutritt zu erhalten sind, stellen das Oxyhämoglobin dar. Dieser Farbstoff macht den größten Teil der Trockensubstanz der Blutkörper aus, beim Menschen ca. 90%, beim Hund etwas weniger, bei Vögeln und Schlangen erheblich weniger (50—60%). 100 ccm Blut enthalten beim Menschen ca. 12—15 g Hämoglobin.

Fig. 3.



Oxyhämoglobin des Meerschweinchens.

Dieses besteht wieder aus ca. 95% Globin und etwa 5% Hämochromogen.

Nach *Bottazzi* ist der Blutfarbstoff unter natürlichen Bedingungen als Alkaliverbindung vorhanden, die sehr stabil ist und nur durch langdauernde Dialyse gesprengt wird, wobei das Hb als Säure ausfällt. Es läßt sich aber auch durch Säuren wieder lösen. Der Blutfarbstoff ist also wie alle Proteine ein Ampholyt (S. 149).

Oxyhämoglobin O_2Hb.

Die Darstellung der Kristalle (Fig. 3) geschieht z. B. so, daß die zentrifugierten und vom Serum durch Waschen mit 1proz. Kochsalzlösung befreiten Erythrocyten mit ätherhaltigem Wasser zerstört, lackfarben gemacht werden. Dabei wird der Zusammenhang mit dem Stroma

zerstört, der Farbstoff gelöst. Nach Zusatz von etwa 20% Alkohol wird auf etwa —5° abgekühlt, worauf sich nach einiger Zeit die Kristalle abscheiden.

Die Kristallisationsfähigkeit verschiedener Blutarten ist sehr verschieden, Meerschwein und Hund leicht, Mensch und Rind schwer.

Die Kristalle verschiedener Tierarten sind in bezug auf Löslichkeit und Kristallform verschieden, die Eigenschaften ändern sich ferner beim weiteren Umkristallisieren. Das liegt aber nicht an einer wirklichen Verschiedenheit der verschiedenen Oxyhämoglobine, sondern an Verunreinigungen und Auftreten von Zersetzungsprodukten. Bei sehr sorgfältigem Arbeiten gelingt es, Kristalle zu gewinnen, die bei jeder Prüfung den Eindruck eines einheitlichen chemischen Körpers machen, dessen Eigenschaften konstant sind.

O_2Hb ist optisch aktiv, seine Drehung ist $[\alpha]_C = +10°$. Sein Molekulargewicht ist etwa = 16000.

Bei allen Blutfarbstoffen werden die Eigenschaften präzisiert vor allem durch drei Konstanten, deren Bestimmung immer widerkehrt.

1. Der Eisengehalt, der vom Gehalt an Farbstoffkomplex abhängt. Er ist beim kristallisierten O_2Hb konstant. Die besten Präparate zeigen nur Schwankungen zwischen 0,32 und 0,34% bei allen Tieren und beim Menschen im normalen und pathologischen Blute.

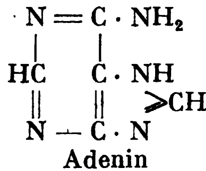
2. Das optische Verhalten. Hier muß man wieder unterscheiden die qualitative Prüfung der Absorptionsspektren und die quantitative Messung im Spektrophotometer. Das Spektrum aller Blutfarbstoffe, auch das der eiweißfreien Komponenten, zeigt charakteristische Absorptionsstreifen, die an ganz bestimmten Stellen des Spektrums liegen. An diesen Stellen wird durchfallendes Licht besonders stark absorbiert. Das Spektrum des O_2Hb und des strömenden Bluts, das man an lebenden Kapillaren beobachten kann, ist völlig identisch bei allen O_2Hb besitzenden Tieren. Es besteht (Fig. 4, 5) aus zwei im Gelbgrün gelegenen direkt sichtbaren Absorptionsstreifen zwischen den *Fraunhofer*schen Linien D und E, deren Maxima bei $\lambda = 579$

Es ist, wie auch die meisten anderen Purinkörper, von *Emil Fischer* synthetisch dargestellt worden.

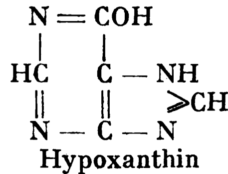
Die drei wichtigsten Gruppen der Purine sind

Adenin und Hypoxanthin.
Guanin und Xanthin,
Harnsäure.

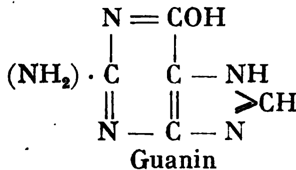
Ihre Formelbilder sind folgende:



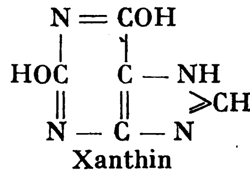
Adenin



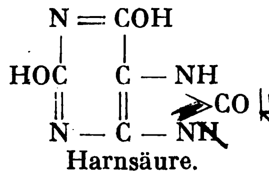
Hypoxanthin



Guanin



Xanthin



Harnsäure.

Demnach hätten wir zu bezeichnen:

Adenin	= 6-Aminopurin.
Hypoxanthin	= 6-Oxypurin
Guanin	= 2-Amino-6-Oxypurin.
Xanthin	= 2-,6-Dioxypurin.
Harnsäure	= 2-,6-,8-Trioxypurin.

Wie erwähnt, sind als Bestandteile der Nukleinsäure nur Adenin und Guanin anzusprechen. Diese beiden Stoffe sind überhaupt im Stoffwechsel der Säugetiere als die einzige Quelle aller normalen Purine zu be-

trachten, wenn wir den abbauenden Stoffwechsel betrachten*).

Gemeinsame Eigenschaften der Purine.

Die Stoffe sind sämtlich in Wasser, Alkohol, Äther schwer oder gar nicht löslich.

Sie zeigen die Eigenschaften schwacher Basen, indem sie sich mit Mineralsäuren verbinden (Harnsäure nicht), und die schwacher Säuren, indem sie Metallsalze bilden, von denen die Alkalisalze löslich, die Schwermetallsalze unlöslich sind. Bei der Harnsäure finden sich auch schwerlösliche Alkalisalze.

Sie geben infolgedessen mit vielen Metallsalzen, speziell $HgCl_2$, Kupfersulfat-Bisulfitlösung und ammoniakalischer Silberlösung, Niederschläge, die zu ihrer Reindarstellung und analytischen Trennung benutzt werden. Auch Pikrinsäure fällt die Purine außer Xanthin, ferner Phosphorwolframsäure.

Interessant ist die intensive Farbenreaktion mit Diazobenzolsulfosäure, die aber die Harnsäure nicht gibt.

Synthesen in der Puringruppe.

Sämtliche physiologisch vorkommenden Purinbasen sind nach verschiedenen Methoden synthetisch hergestellt worden, und zwar meist von *Emil Fischer.*

Den Ausgangspunkt bildet gewöhnlich die Harnsäure, die durch Behandlung mit Phosphorchlorid in Trichlorpurin übergeht. Aus diesem wurden dann durch Ersatz der Chlorgruppe gegen NH_2 resp. OH nach verschiedenen Methoden die einzelnen Purine erhalten.

So z. B. Hypoxanthin aus Trichlorpurin + Alkali, wobei erst Dichlorhypoxanthin entsteht; dann wird durch HJ der Rest des Chlors entfernt. Adenin entsteht aus Trichlorpurin durch NH_3 und wiederum HJ. Guanin aus Dichlorhypoxanthin durch NH_3 und wiederum HJ.

Das Prinzip ist stets das, daß man durch Alkali das Cl in OH überführt, durch NH_3 in NH_2; und schließlich durch HJ zu H reduziert.

Eine Synthese aus Cyanessigsäure $CH_2(CN) \cdot COOH$, die zum Guanin führt, hat *Traube* angegeben.

Die Harnsäure selbst, das wichtigste Ausgangsmaterial der Purinsynthesen, wird nach verschiedenen Methoden synthetisch erhalten. Die älteste ist die direkte

*) Von den Derivaten der Nahrungspurine Koffein usw. natürlich stets abgesehen.

aus Harnstoff und Glykokoll (1882). Erwähnt sei noch die aus Acetessigester + Harnstoff auf einem komplizierten Umwege.

Adenin wurde 1886 von *Kossel* im Pankreas gefunden. Dargestellt wird es aus der Teelauge, dem Abfall bei der Fabrikation des Koffeins aus Teeblättern.

Es kristallisiert in Nadeln mit Kristallwasser oder in vierseitigen Pyramiden ohne Kristallwasser. Bei 220° sublimiert es unzersetzt in feinen Nadeln. Charakteristisch ist sein Pikrat und sein gut kristallisierendes Goldsalz. Mit salpetriger Säure geht es in Hypoxanthin über.

Seine Verbindung mit d-Ribose (S. 74), die in den Nukleinsäuren vorkommt, heißt Adenosin (s. u.). Eine Verbindung mit einer Hexose ist aus Hefe isoliert worden.

Nachweis: Durch das Pikrat oder Chloraurat, ferner die *Kossel*sche Probe: Purpurfärbung beim Erwärmen mit Zn + HCl.

Hypoxanthin, identisch mit Sarkin, ist die erste im Tierkörper aufgefundene Purinbase (*Scherer* 1850).

Mikroskopische Nadeln ohne Kristallwasser.

Charakteristisch ist das Doppelsalz mit Silbernitrat und das hellgelbe diazobenzolsulfosaure Salz, Sp. 270°.

Guanin ist 1845 im Guano entdeckt worden. Es findet sich außerdem vielfach in tierischen Geweben, so im Muskel, in Fischschuppen, in der Reptilienhaut, auch im Harn vieler Wirbellosen.

Meist amorphes farbloses Pulver, kann auch in Drusen kristallisiert erhalten werden. Bleibt beim Erhitzen mit Wasser bis 250° unverändert. Gibt mit salpetriger Säure Xanthin; bei der Oxydation Guanidin $C(NH)<\begin{matrix}NH_2\\NH_2\end{matrix}$.

Charakteristisch ist das Silbernitratdoppelsalz, das Pikrat, die Unfällbarkeit mit Metaphosphorsäure, sowie die Unlöslichkeit in Ammoniak.

Das dem Adenosin analoge Pentosid heißt Guanosin. Es ist identisch mit dem in vielen Pflanzen aufgefundenen Vernin. Ein Guaninglucosid ist ebenso wie das des Hypoxanthins von *Emil Fischer* synthetisch dargestellt worden.

Xanthin ist bereits 1817 in einem Blasenstein aufgefunden worden: *Liebig* und *Wöhler* ermittelten seine Zusammensetzung. Findet sich im normalen Harn.

Kristallisiert in glänzenden Blättchen, die Kristallwasser enthalten, das erst bei 125° entweicht.

Charakteristisch ist das Nitrat; zu Drusen aggregierte Blättchen.

Nachweis am besten dadurch, daß es die Murexidprobe gibt (s. bei Harnsäure) (*Weidel*sche Reaktion).

Einige weitere Purinbasen finden sich im menschlichen Harn nach dem Genuß von Tee resp. Kaffee oder Kakao. Sie entstehen wahrscheinlich ausschließlich aus dem Kaffein (1-,3-,7-Trimethylxanthin) resp. Theobromin (3-,7-Dimethylxanthin), durch Entmethylierung. Ob außerdem methylierte Xanthine aus den eigentlichen Nukleinspaltprodukten durch synthetische Anlagerung von Methylgruppen entstehen, ist unbekannt, nach Versuchen am Hunde aber für Heteroxanthin nicht ausgeschlossen.

In 10 000 l menschlichen Harnes fand man 3,4 g Epiguanin, 22,35 g Heteroxanthin, 15,3 g Paraxanthin und 31,3 g 1-Methylxanthin.

Die chemische Natur dieser Basen ist folgende:

Heteroxanthin = 7-Methylxanthin.
Paraxanthin = 1,7-Dimethylxanthin.
Epiguanin = 7-Methylguanin.

Ferner findet sich noch Episarkin, vielleicht mit dem Epiguanin identisch. Dagegen ist eine früher Carnin genannte Base als nicht existierend zu streichen.

Harnsäure, $C_5H_4N_4O_3$, Acid. uricum, auch als $\bar{U}$ bezeichnet.

Ihre Entdeckung erfolgte bereits 1776, und zwar gleichzeitig von *Scheele* im Harn und *Bergmann* in Blasensteinen; die physiologisch so folgenschwere Auffindung in Gichtknoten geschah durch *Pearson* 1798.

Sie findet sich in allen Tierharnen sowie in den Vogel- und Reptilienexkrementen, auch bei Wirbellosen häufig.

Darstellung: Aus Schlangenkot oder Guano durch Kochen mit Natronlauge und Ausfällen mit HCl.

Eigenschaften: Kristallinisches farbloses Pulver, das aus kleinen rhombischen Tafeln besteht. In unreinem Zustande (Harnsediment) zeigt sie die bekannten Wetzstein- und Tonnenformen.

Löst sich leicht in Alkalien; das Ammoniumsalz ist schwer löslich. Ferner in 39 480 Teilen reinen Wassers bei 18° und 1600 Teilen kochenden Wassers.

Pikrinsäure, $HgCl_2$, und ammoniakalische Silberlösung fällen sie.

Von den Salzen der Harnsäure sind vor allem die Natriumsalze physiologisch wichtig. Es kommen vor das saure (Mono) Natriumurat $C_5H_3N_4O_3Na$ und das Hemiurat $C_5H_3N_4O_3Na + C_5H_4N_4O_3$, der Hauptbestandteil des bekannten Ziegelmehlsediments im Harn.

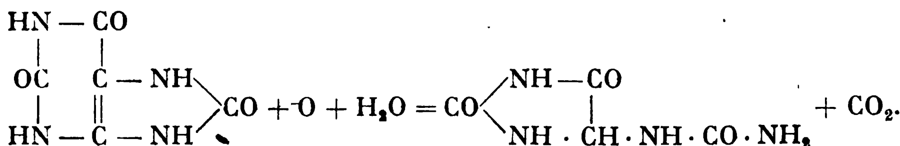
Im Blut soll sich dagegen nur das Monourat halten können. Die Lösungsverhältnisse der Harnsäure im Blut sind trotz ihrer großen Wichtigkeit für die Entstehung der Gichtknoten noch nicht völlig aufgeklärt.

Nachweis:

Murexidprobe: Harnsäure wird in warmer HNO_3 gelöst, verdunstet. Gelber Rückstand, der sich mit NH_3 schön purpurrot, mit KOH blauviolett färbt.

Quantitative Bestimmung:
Fällung entweder mit ammoniakalischer Silberlösung und Zersetzung des Niederschlages oder direkt mit Chlorammonium als Ammoniumurat. Dann entweder Titration mit Permanganat oder Bestimmung des N nach *Kjeldahl.*

Allantoin, bei einigen Tieren das Endprodukt des Nukleinstoffwechsels, entsteht aus der Harnsäure durch Oxydation unter Aufspaltung eines Ringes und CO_2-Abspaltung:



Diese Reaktion vollzieht sich sowohl durch ein Ferment, die Urikase, wie auch durch chemische Oxydationsmittel (Ozon, Permanganat usw.).

Allantoin wurde 1790 von *Vauquelin* in der Allantoisflüssigkeit, später auch im Harne saugender Kälber gefunden (*Wöhler* 1849). Im Harne vieler Tiere, spurenweise auch des Menschen.

Synthese aus Glyoxylsäure + Harnstoff.

Kristallisiert gut in Prismen. Sp. 231° unter Zersetzung. Schwer löslich in Wasser und Alkohol, leicht in NaOH. Es gibt mit Schwermetallen unlösliche Salze.

3. Nukleinsäuren.

Die Nukleinsäuren sind die charakteristischen Stoffe der Nukleoproteide, in denen sie in einfacher, vielleicht salzartiger Bindung an verschiedene Proteine enthalten sind. Man unterscheidet nach der chemischen

Konstitution, die im großen aufgeklärt ist, drei Gruppen, nämlich

1. die einfachen Nukleinsäuren,

2. die N. der Hefe und die damit wahrscheinlich identische des Weizensamens,

3. die echte N. aus tierischen Nukleoproteiden (Fischsperma, Thymus, Leukozyten usw.).

Allen drei Gruppen gemeinsam ist folgender Aufbau: Sie enthalten basische Stoffe der Pyrimidin- und Puringruppe in glykosidischer Bindung an ein Kohlehydrat. Diese Komplexe nennt man Nukleoside. Das Kohlehydrat bindet sich wieder an ein Molekül Orthophosphorsäure zu einem Nukleotid. Die vorkommenden Basen sind Cytosin, Thymin und Uracil, sowie Adenin und Guanin (S. 126, 128).

Die einfachen N. bestehen nun nur aus einem einzigen Nukleotid, und zwar sind bisher als natürlich vorkommend zwei bekannt, doch gibt es vermutlich noch mehr.

Guanylsäure ist die Nukleinsäure eines der Pankreasnukleoproteide.

Sie besteht nur aus Guanosinphosphorsäure, also dem Nukleotid aus Guanin, d-Ribose und Phosphorsäure.

Inosinsäure, besser als Hypoxanthylsäure zu bezeichnen, kommt im Fleischextrakt vor. Sie besteht aus Hypoxanthosinphosphorsäure, also dem d-Ribosid des Hypoxanthins (auch Inosin genannt) und Phosphorsäure. Das Hypoxanthosin ist wahrscheinlich schon ein Oxydationsprodukt des ursprünglich vorhandenen Glykosids Adenosin, so daß im Körper vielleicht die noch nicht aufgefundene Adenylsäure als Analogon zur Guanylsäure existiert.

In der Tat scheint eine Pankreasnukleinsäure neben Cytosin und Thymin nur Adenin zu enthalten, daneben eine Hexose. Eine Xanthylsäure ist aus Guanylsäure durch salpetrige Säure erhalten worden.

Ebenfalls aus d-Ribose enthaltenden Nukleotiden besteht die N. der Hefe, und zwar finden sich darin als Basen die vier Nukleoside von Cytosin, Uracil, Adenin und Guanin, die man als Cytidin, Uridin, Adenosin und Guanosin bezeichnet. Jedes Nukleotid ist einmal im Molekül enthalten. Die Bindung der

Nukleotide untereinander geschieht wahrscheinlich durch die Phosphorsäure.

Über die feinere Konstitution ist noch keine Einhelligkeit erzielt. Nach *Jones* zerfällt sie durch vorsichtige Hydrolyse (Fermente, Ammoniak) zunächst in zwei Dinukleotide, eines aus Adenin-Uracil, eines aus Guanin-Cytosin, das schnell weiter in Guanylsäure und Cytidinphosphorsäure zerfällt. Nach *Thannhauser* entsteht dagegen sofort Uridinphosphorsäure und ein die übrigen Reste enthaltendes Trinukleotid, das durch die Zucker zusammengehalten wird. Dieses zerfällt weiterhin in kristallisierte Nukleotide, Cytidinphosphorsäure und eine Guanosin-Adenosinphosphorsäure.

Sehr viel unklarer liegen die Verhältnisse bei den echten tierischen Nukleinsäuren, von denen am meisten die N. der Thymus untersucht ist.

Wahrscheinlich sind die Nukleinsäuren der verschiedenen Gewebe identisch, was bei der Schwierigkeit ihrer Reindarstellung kaum zu entscheiden ist. Von ihrer Konstitution ist bisher folgendes bekannt:

1. Sie enthält vier Nukleotide, und zwar des Cytosins, Thymins, Adenins und Guanins (*Steudel*).

2. Sie enthält eine zuckerähnliche Substanz mit sechs Kohlenstoffen, nach früheren Annahmen eine Hexose, nach neuerer das Glucal $C_6H_{10}O_4$ (S. 97), in allen vier Nukleotiden an die Basen und Orthophosphorsäure gebunden.

3. Sie ist eine vierbasische Säure.

4. Es lassen sich partielle Spaltprodukte isolieren, in denen an Basen nur noch die Pyrimidine vorhanden sind. Die freie Nukleinsäure gibt schon beim Kochen mit Wasser die Purine ab, und es entsteht die Thyminsäure *(Kossel)*, die noch die Kohlehydrate enthält, an Thymin und Cytosin gebunden. *Levene* hat ferner Produkte isoliert, die aus Pyrimidinnukleosiden mit zwei Phosphorsäureestern bestehen, sowie (noch nicht endgültig) ein Dinukleotid mit beiden Pyrimidinen.

Es müssen also noch weitere Bindungen zwischen den Pyrimidinnukleotiden und den anderen Phosphorsäureresten vorhanden sein, um dieses feste Zusammenhalten im Gegensatz zu den Purinen zu erklären, und ferner zu erklären, daß trotz des Vorhandenseins von vier Phosphorsäureresten die N. nicht achtbasisch, sondern nur vierbasisch ist. Eine Formel, die allen diesen Schwierigkeiten Rechnung trägt, ist jüngst von *Feulgen* für nukleinsaures Natrium aufgestellt worden.

Na-Phosphors.-Kohlehydrat-Guanin
\
Na-Phosph.-Kohleh.-Cytosin
| |
Na-Phosph.-Kohleh.-Thymin
/
Na-Phosph.-Kohleh.-Adenin.

Endgültig ist auch dies nicht, z. B. wird neuerdings wieder behauptet, daß die echte N. drei (oder ein mehrfaches von drei) Phosphorsäurereste enthält, und je ein Purin auf zwei Pyrimidine.

Die Nukleinsäure ist ein amorphes Pulver, schwerlöslich in Wasser, leichtlöslich in Alkalien, durch Säuren gefällt und im Überschuß wieder gelöst. Mit Schwermetallen gibt sie unlösliche Salze. Sie ist eine vierbasische Säure, die auch mit Eiweißkörpern bei saurer Reaktion unlösliche Salze gibt. Sie ist rechtsdrehend.

Die Nukleinsäure a löst sich in heißem Wasser und gelatiniert beim Erkalten. Durch Erwärmen mit Wasser geht sie langsam, durch Verdauungsfermente schnell in die Modifikation b über, die nicht mehr gelatiniert.

Hierbei treten schon erhebliche abbauende Veränderungen ein, ebenso bei der Darstellung des Natriumsalzes der b-Nukleinsäure durch Kochen des Natriumsalzes der a-N. mit verdünnten Alkalien. Die b-N. ist als ein undefinierbares Gemisch aus der Literatur zu streichen.

Physiologie der Nukleinsäuren.

Aus den Nukleoproteiden entstehen durch Proteasen bei der Verdauung und beim intermediären Abbau durch Organfermente zunächst die Nukleinsäuren. Diese zerfallen in der Hauptsache im Stoffwechsel, nur unwesentlich im Darm, unter der Einwirkung mehrerer spezifischer Organfermente, die man unter dem Namen Nuklease zusammenfaßt. Diese Fermente lösen nacheinander die Bindungen zwischen den einzelnen Nukleosiden und spalten schließlich auch diese auf, so daß alle Komponenten frei werden, nämlich Phosphorsäure, Zucker, sowie die Pyrimidine und die Purine Adenin und Guanin.

Über das weitere Schicksal der Pyrimidine ist zurzeit nichts bekannt. Sie gehen wohl schließlich durch Oxydation in Harnstoff über. Dagegen ist der Stoffwechsel der Purine fast völlig aufgeklärt: Ein Ferment oder zwei sehr ähnliche bewirken zunächst im Adenin resp. Guanin (oder auch in den entsprechenden Nukleosiden) den Ersatz der NH_2-Gruppe durch OH und führen sie dadurch in Hypoxanthin resp. Xanthin über (s. die Formeln S. 128). Die Fermente nennt man Adenase und Guanase.

Hypoxanthin und Xanthin werden dann weiterhin durch eine Oxydase (Xanthoxydase) unter Aufnahme von Sauerstoff beide in Harnsäure übergeführt. Auf diesem Stadium bleibt nun anscheinend bei einigen Säugetieren (Mensch, Affe) der Prozeß stehen: die Harnsäure ist dann das Stoffwechselendprodukt der Nukleinsäure.

Jedenfalls ist bei allen Säugetieren die gesamte in dem Körper und im Harn aufzufindende Harnsäure als das oxydative Endprodukt des Nukleoproteidumsatzes anzusehen. Die früher angenommene synthetische Harnsäurebildung kommt bei Säugetieren nicht in Betracht, wohl aber spielt sie eine große Rolle im Stoffwechsel der Vögel, bei denen Harnsäure das Ausscheidungsprodukt des Eiweißstickstoffes darstellt und in der Leber aus Ammoniak und Milchsäure wahrscheinlich über Dialursäure gebildet wird.

Andererseits ist die Harnsäure nicht das einzige und bei vielen Säugern (z. B. Katze, Pferd) nicht einmal das wichtigste Endprodukt des Nukleinsäureumsatzes. Es wird vielmehr bei diesen durch die Wirkung eines weiteren oxydativen Fermentes, der Urikase, die Harnsäure ihrerseits weiter oxydiert, und zwar zu Allantoin, das dann als Endprodukt erscheint. Bei Karnivoren ist diese Umsetzung fast quantitativ, der Harn fast frei von Harnsäure.

Ob in den Fällen, wo die Allantoinbildung aus Harnsäure zum mindesten quantitativ sehr zurücktritt, wie z. B. beim Menschen, die Harnsäure selbst als definitives Endprodukt anzusehen ist, oder ob die Harnsäure hier

z. T. auf einem anderen Wege schließlich in Harnstoff übergeht, oder ob auch das Allantoin wieder weiter oxydiert wird, sind unentschiedene Fragen, auf die hier nicht eingegangen werden kann.

Jedenfalls ist der Weg der Nukleoproteide bis zu den Produkten Harnsäure resp. Allantoin aufgeklärt. Indessen verlaufen die Umsetzungen nicht absolut vollständig, so daß man geringe Reste der Purinbasen auch im normalen Harne findet. In 10 000 l Menschenharn fanden sich 8,5 g Hypoxanthin, 3,5 g Adenin, 10,1 g Xanthin. Einige andere Purine, die man im Harn findet, stammen wahrscheinlich völlig aus den methylierten Xanthinen der Nahrung, besonders dem Koffein, durch Umformungen, haben also mit dem Stoffwechsel der Nukleoproteide nichts zu tun. Die Körper selbst sind S. 131 kurz erwähnt.

Unter allen Umständen muß daran festgehalten werden, daß alle im Körper unter normalen Bedingungen vorkommenden Purinbasen ausschließlich aus den Nukleinsäuren entstehen. Eine Bildung aus anderen phosphorhaltigen Komplexen, wie z. B. den Phosphorproteiden (Casein), findet im Gegensatz zu der lange festgehaltenen Meinung nicht statt; ebensowenig liefern andere Eiweißkörper etwa direkt Purine. Natürlich ist es aber möglich, daß sich Purine synthetisch bilden; es ist dies sogar ein Postulat für die Entwicklung des tierischen Embryos, auch daß sich weiter diese Purine synthetisch zu Nukleoproteiden umformen; jedoch ist über diese Vorgänge noch nichts Näheres bekannt. Vielleicht sind die einfacheren Pyrimidine die Zwischenstufen bei der Synthese der Purine. Jedenfalls ist nachgewiesen, daß sich sowohl in Vogeleiern wie in Insekteneiern die Nukleoproteide vermehren, ohne daß die Nahrung sie darbietet, und dasselbe gilt für die Ernährung des Säuglings mit der purinarmen Milch.

III. Die Proteine.

Unter dem Namen Proteine faßt man eine große Klasse von Stoffen zusammen, unter denen die wichtigsten die eigentlichen Eiweißkörper sind. An diese schließen sich dann eine ganze Reihe von weniger wichtigen, zum Teil in ihrer chemischen Konstitution noch wenig erforschten größeren und kleineren Gruppen an, die man mit verschiedenen Namen, wie Albuminoide, Albumoide usw., bezeichnet hat. Am besten entbehrt man diese unsicheren Benennungen ganz und faßt die ganze Körperklasse als Proteine zusammen, innerhalb deren man die dann kleineren Gruppen der eigentlichen Eiweißkörper, der Proteide usw. unterscheidet.

Das allgemeine Gruppenmerkmal der ganzen Klasse ist seine Zusammensetzung aus bestimmten Baustoffen einfacherer Natur. Diese schwanken zwar, wie wir des näheren sehen werden, qualitativ und vor allem quantitativ für die einzelnen Stoffe, aber der Hauptcharakter wird dadurch nicht geändert. Die Proteine setzen sich, ganz allgemein gesagt, zusammen aus zahlreichen Ketten von Aminosäuren verschiedener Art, die zum Teil der Fettreihe, zum anderen Teil der Benzolreihe und auch heterocyclischen stickstoffhaltigen Ringsystemen entstammen; auch schwefelhaltige Aminosäuren fehlen nur ausnahmsweise. Demzufolge ist gegeben, daß alle Proteine außer C, H, O noch N und fast stets S enthalten.

Es ist dies die einzige rein chemische Definition, die wir als Merkmal der Proteine angeben können, daß sie eben hochmolekulare Stoffe sind, die sich in komplizierter Weise aus verschiedenen Aminosäuren zusammensetzen. An diese Grundkomplexe schließen sich in einigen Fällen noch sogenannte prosthetische Gruppen, so daß noch kompliziertere Gebilde entstehen, die außer dem eigentlichen Proteinkern noch Kohlehydrate

oder phosphorhaltige oder eisenhaltige Gruppen besonderer Art in sich schließen. Diese sind meist in sehr lockerer, wohl salzähnlicher Bindung an das eigentliche Proteinmolekül gebunden. Solche Stoffe nennt man Proteide, z. B. das Casein, die Nukleoproteide, das Hämoglobin.

Abgesehen von dieser Grunddefinition finden wir nun aber in der großen Gruppe der Proteine sehr wechselnde Verhältnisse sowohl in rein chemischer als in physikalisch-chemischer Hinsicht, so daß es sehr schwer ist, Allgemeingültiges auszusagen. Außerdem kann man — von den Protaminen abgesehen — bisher in keinem einzigen Falle sicher behaupten, daß man in einem irgendwie isolierten Eiweißstoff einen einheitlichen, chemisch reinen Körper in Händen hat. Möglicherweise sind alle einzelnen Proteine immer noch Gemische nahe verwandter hochmolekularer Komplexe. Immerhin lassen sich doch, und speziell für die am meisten bearbeitete Gruppe der sogenannten eigentlichen Eiweißkörper, gewisse allgemeine Vorbemerkungen von Wichtigkeit vorausschicken.

A. Allgemeine Chemie der Eiweisskörper.

I. Der kolloide Zustand.

Für die allgemeine Charakteristik der Proteine ist neben der einleitend bemerkten chemischen Begriffsbestimmung im wesentlichen bezeichnend, daß sie hochmolekulare Stoffe sind, und daß im Zusammenhange damit ihre Lösungen kolloidale Natur zeigen.

Dieses auch biologisch höchst wichtige Merkmal zeigen natürlich eben nur die Stoffe, die überhaupt in wässrige Lösung zu gehen vermögen, und das sind fast ausschließlich die sogenannten eigentlichen Eiweißkörper, deren Hauptgruppen die Albumine und die Globuline sind.

Es ist hier nicht der Ort, auf eine ausführlichere Erörterung des kolloidalen Zustandes der Stoffe einzu-

gehen; nur insofern es zum Verständnis der Proteine selbst nötig ist, sollen die Grundlagen gegeben werden.

Der kolloidale Zustand ist kein ganz in sich geschlossenes einheitliches Bild; er umfaßt vielmehr in zahllosen unscharf getrennten Stufen alle Übergänge von den echten Lösungen einerseits bis zu der einfachen Aufschwemmung feiner Partikeln in Wasser andererseits. Sobald in einer Suspension die Partikeln so fein werden, daß sie sich nicht in kurzer Zeit zu Boden setzen, so ist aus der einfachen Suspension die „kolloidale Lösung", das Sol geworden. In Wirklichkeit ist aber auch dies ein sog. heterogenes System, weil in ihm zwei verschiedene Phasen nachweisbar sind, eine feste Phase, die disperse („verteilte") Phase oder das Dispersoid, in der flüssigen Phase, dem Dispersionsmittel. Bei Änderung der Bedingungen tritt eine Aufhebung dieser feinen Verteilung ein; dann trennt sich die disperse Phase vom Dispersionsmittel, es tritt eine **Zustandsänderung** der Kolloide ein, bei der sie sich in fester Form abscheiden, das Kolloid „flockt aus". Dies geschieht entweder in wirklich festen Teilchen, oder als Gallerte, als Gel, wie bei den Eiweißkörpern.

Diese Ausflockung kann durch mechanische und elektrische Wirkungen erfolgen, ferner durch die besonders bei einigen Proteinen wichtige Wärmekoagulation, auf die wir unten zurückkommen.

Daß in den Solen wirklich feste Partikeln vorhanden sind, läßt sich durch die optische Inhomogenität nachweisen. Während durch reine Flüssigkeiten der Lichtstrahl unzerstreut hindurchgeht, wird er in Solen durch Beugungserscheinungen zerstreut: Es ist dies das sogenannte Tyndallphänomen, das sich darin ausdrückt, daß Licht beim Durchgang durch solche Lösungen einen sichtbaren Lichtkegel bildet, der sich bei seitlicher Beobachtung als polarisiert erweist. Diese Erscheinung dokumentiert ein Erhaltensein kleiner Partikeln in der Lösungsflüssigkeit, an denen Beugungserscheinungen des Lichtes auftreten.

Noch weiter führt die Untersuchung im Ultra-

mikroskop, die es erlaubt, die einzelnen Partikeln direkt zu sehen und zu messen.

Dabei hat sich ergeben, daß die Teilchengröße sehr erheblich schwanken kann, und damit verschieben sich auch die Eigenschaften der Sole. Sind die Teilchen sehr grob, so haben sie Eigenschaften sehr ähnlich denen einfacher Suspensionen; werden die Teilchen sehr klein, so verliert sich z. B. auch die ultramikroskopische Sichtbarkeit, und das Tyndall-Phänomen ist nur noch schwach angedeutet: solche „optisch leeren" Sole zeigen schon fast ganz die Eigenschaften echter Lösungen. Die mehr oder minder feine Verteilung der Korpuskeln bezeichnet man als den „Dispersitätsgrad".

Da also in der Hauptsache die Teilchengröße für die Eigenschaften der Sole entscheidend ist, so kann man daraus den wichtigen Schluß ziehen, daß man im Prinzip überhaupt nicht von kolloiden Stoffen reden kann, sondern nur von einem mehr oder minder ausgesprochenen kolloiden Zustand der Stoffe.

Man kann wohl sagen, daß der kolloide Zustand sich dann einstellt, wenn die Teilchengröße schwankt zwischen der untersten Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit (0,1 μ) bis etwas unter die unterste Grenze der ultramikroskopischen Sichtbarkeit (0,001 μ). Geht die Teilchengröße darüber hinaus, so haben wir einfache Suspensionen, sinkt sie darunter, so kommen wir bald in das Bereich der Molekulargrößen und damit der echten Lösungen. Die Größe der Körperchen in Solen wäre danach mit etwa 0,1 μ bis 0,001 μ gegeben. Haben wir nun Stoffe, deren Einzelmoleküle (im „hydratisierten" Zustande, S. 145) schon ähnliche Größen erreichen, wie z. B. Stärke, Proteine, so sind eben deren Lösungen selbst in molekularer Dispersion noch kolloidal. Das sind also die „kolloiden Stoffe", im alten Sinne, deren Lösungen eben stets Sole sind; bei ihnen besteht also ein fester Zusammenhang zwischen dem kolloidalen Zustand und ihrer komplizierten hochmolekularen Struktur. Wenn sich aber die Moleküle zu Aggregaten zusammenschließen, dann können auch ganz

einfache Stoffe, wie eben die Metalle, auch einfache Salze usw. im kolloiden Zustand auftreten.

Dem Umstande nun, daß die Sole ein heterogenes System darstellen, im Gegensatz zu den homogenen echten Lösungen, entspricht es, daß sich hier ganz andere Oberflächenenergien geltend machen. Jedes der unzähligen kleinen Teilchen hat im heterogenen System seine eigene Oberfläche, und mit der fortschreitenden Kleinheit und Verteilung nimmt die Oberfläche, die spezifische Oberfläche, schnell zu. Denkt man sich einen Goldwürfel von 1 cm Seitenlänge so verteilt, wie es einer feinen kolloiden Lösung entspricht, also in Teilchen von 0,001 μ Seitenlänge, so zeigen diese (nunmehr 10^{18}) Würfelchen eine Oberfläche von 600 qm.

Diese gewaltige Oberflächenentwicklung spielt nun eine ausschlaggebende Rolle in der Chemie der Kolloide. Schon an Oberflächen gewöhnlicher Dimensionen treten viele charakteristische Reaktionen auf, rein chemische und physikalische, vor allem elektrische. Alle diese werden natürlich bei einer so enormen Vergrößerung der spezifischen Oberfläche stark intensiviert.

Als Beispiel sei nur erwähnt, daß alle Oberflächen fester Körper Gase verdichten. Man denke sich nun den Unterschied zwischen diesem Vorgang an einem Quadratzentimeter Platinblech und der gleichen Masse, aber vielfach größeren spezifischen Oberfläche von sehr fein verteiltem Platinmohr.

Auf den Oberflächenwirkungen beruht auch die sehr wichtige Erscheinung der Adsorption, deren bekanntestes Beispiel die Fähigkeit fein verteilter Stoffe, z. B. Kohlenpulver, ist, andere Stoffe, wie Farbstoffe usw., aus ihren Lösungen sozusagen auszuschütteln und festzuhalten. Solche Adsorptionsvorgänge spielen auch bei der Ausflockung der Kolloide eine sehr gewichtige, aber noch nicht einheitlich aufgeklärte Rolle. Insbesondere ist die Mitwirkung elektrischer Anziehungskräfte bei der Adsorption noch nicht zweifelsfrei festgestellt, so daß wir auf diese sehr komplizierten Fragen hier nicht näher eingehen können. Sehr häufig finden wir Komplexe mehrerer Kolloide und auch Kolloide und Kri-

stalloide, die zunächst als chemische Verbindungen imponieren, die aber zum allergrößten Teil auf der Bindung durch Adsorption beruhen. Solche Adsorptionsverbindungen haben wir beim Lecithin gefunden (S. 45); auch die Proteine neigen zu solchen relativ festen, aber doch leicht reversiblen Anlagerungen, sie bilden z. B. kaum ionisierte Adsorptionsverbindungen mit Neutralsalzen; sie spielen aber vor allem bei den Fermentwirkungen eine Rolle, wo in sehr vielen Fällen der Wirkung eine Anlagerung an die zu spaltende Substanz durch Adsorption vorausgeht.

Da die Sole nur quantitativ von den echten Lösungen abweichen, nicht aber prinzipiell, so folgen sie auch den Lösungsgesetzen. So hat man, wenn auch mit großen experimentellen Schwierigkeiten, nachweisen können, daß die Kolloide, z. B. Eisenhydroxyd und Proteine, einen kleinen osmotischen Druck aufweisen. Dieser hängt, wie in echten Lösungen auch, ausschließlich von der kinetischen Energie der enthaltenen Teilchen ab, bei gleicher Temperatur also nur von ihrer Zahl im Volumen. Je gröber also die Partikeln, desto kleiner der osmotische Druck; da sie im Verhältnis zu einfacheren Molekülen in echten Lösungen immer relativ groß sind, so sind die Werte für den osmotischen Druck immer relativ klein und schwer zu bestimmen. Die Bestimmung des osmotischen Druckes geschieht entweder direkt oder durch die Messung der Gefrierpunktserniedrigung (vgl. anorganische Chemie), wobei allerdings die äußerst geringfügigen Verschiebungen (z. B. bei Hühnereiweiß in 14 proz. Lösung nur 0,02° C) sehr große Fehler bedingen.

Wenn die Proteine einen osmotischen Druck aufweisen, so müssen sie auch diffusibel durch Membranen sein, natürlich entsprechend den kleinen Druckwerten auch nur in geringem Maße.

Diese schwere Diffusionsfähigkeit der Kolloide war es, an der man sie eigentlich erkannt hat. Wenn man ein Gemisch von Salzen in Lösung mit einem Sol, z. B. Eiweiß, durch tierische Membranen diffundieren läßt, so gehen die Salze sehr viel schneller hindurch als das

Eiweiß, ein Verfahren, das zur Trennung solcher Gemische im Laboratorium täglich angewendet wird. Immerhin ist aber auch die Diffusion der Proteine durchaus merklich, für Hühnereiweiß etwa 25 mal langsamer als für Kochsalz.

Ähnlich wie tierische Membranen wirken auch andere Trennungsflächen, wie z. B. Porzellan oder Gelatinehäutchen. Aus solchen hat man nun Filter verschiedener Dichtigkeit hergestellt, mit deren Hilfe man auch Kolloide von Kristalloiden in gewissem Maße trennen kann, ja man kann sogar Filter ganz bestimmter Porenweite herstellen, so daß man selbst Kolloide verschiedener Korngröße voneinander trennen kann. (Ultrafiltration.)

Alle diese Erscheinungen sind die Folge der sehr großen Moleküle, wie mehrfach erwähnt, und werden ihrerseits wieder zur Molekularbestimmung der Proteine benutzt (S. 155).

Während die bisher besprochenen Eigentümlichkeiten der Sole auf ihrem Dispersitätsgrad beruhen und somit allen gemeinsam sind, gibt es nun noch andere, viel kompliziertere Phänomene, bei denen man zwei Gruppen von Kolloiden trennen mußte, nämlich die Suspensionskolloide oder Suspensoide, und die Emulsionskolloide oder Emulsoide (auch hydrophile Kolloide genannt).

Die Suspensoide sind, wie der Name ausdrückt, nichts anderes als eben ganz feine Suspensionen, bei denen die einzelnen Teilchen in Wirklichkeit ungelöst sind, d. h. gar keine Beziehungen zum Dispersionsmittel (für unsere Betrachtungen stets Wasser) aufweisen. Nehmen wir z. B. als Typus eines Suspensoides die kolloidale Goldlösung, so besteht diese im allgemeinen aus relativ groben im Ultramikroskop auflösbaren Partikeln. Freilich lassen sich durch besondere Methoden die Partikeln so fein machen, daß das Tyndallphänomen fast vollständig verschwindet, und daß die Teilchen die sonst für die Einzelmoleküle charakteristische *Brown*sche Bewegung aufweisen.

Aber selbst wenn man sich die Verteilung immer

feiner dächte, würde sich daran nichts ändern. Selbst die einzelnen Goldmoleküle sind in Wirklichkeit in Wasser unlöslich, haben gar keine Beziehungen zum Lösungsmittel. Der Charakter eines Suspensoides bliebe auch bei feinster, selbst bei molekularer Dispersion erhalten.

Im Gegensatz dazu bestehen bei den Emulsoiden, zu denen alle biologisch wichtigen Kolloide, vor allem die Eiweißkörper und die Fermente gehören, Beziehungen zwischen den einzelnen Molekülen und dem Lösungsmittel. Hier ist jedes Teilchen fest mit einem Teil Wasser verbunden, ist also „hydratisiert", und zwar scheint bei konzentrierten Eiweißlösungen ein sehr erheblicher Teil des Wassers an die Hydrate gebunden zu sein (mehr als die Hälfte!). Dieser feste Zusammenhang mit einem Teil des Wassers beruht auf der Ausbildung von Eiweißionen, die wie alle Ionen, als Hydrate vorhanden sind (Näh. S. 151). Die Emulsoide sind anscheinend stets echte Lösungen, d. h. ihre Einzelpartikeln befinden sich in molekularer Dispersion, und nur die Größe der Einzelmoleküle bringt die Besonderheiten des kolloiden Zustandes hervor.

Auf diesem Wesensunterschiede beruhen äußerlich nachweisbare Differenzen.

Da die Suspensoide praktisch auf das Lösungsmittel ohne Einfluß sind, so verändern sie auch seine Eigenschaften nicht: sowohl die Oberflächenspannung als auch die innere Reibung ist praktisch gleich der des reinen Dispersionsmittels (Wasser). Im Gegensatz dazu verändern die Emulsoide diese Eigenschaften: die Oberflächenspannung ist verringert, die innere Reibung erhöht, oft so stark, daß zähe, viscöse Lösungen entstehen (Eiweißlösungen). Diese Schwerbeweglichkeit liegt an der Ausbildung der sehr großen hydratisierten Komplexe, die sich sozusagen aneinander vorbeidrücken müssen.

Der auffallendste Unterschied aber liegt im Verhalten bei der Ausflockung, vor allem durch Elektrolyte.

Bei den Suspensoiden beruht das Erhaltenbleiben

Man kann ganz allgemein sagen, daß alle in einer Flüssigkeit suspendierten Teilchen elektrische Ladungen aufweisen. Die Flüssigkeit selbst nimmt dann die entgegengesetzte Ladung an.

Die Ladung der Korpuskeln hängt häufig mit ihrer chemischen Natur zusammen; die basischen Stoffe, wie z. B. alle Metallhydroxyde, ferner einige kolloidale organische Farbstoffe sind positiv geladen, die sauren, z. B. Kieselsäure, sind negativ geladen. Negativ sind aber auch die Metallsole. Die Proteine endlich zeigen je nach den Umständen wechselnde Ladung (s. u.). Es zeigen also die Korpuskeln manche Ähnlichkeiten mit den Ionen, und wie diese zeigen sie auch die Eigenschaft, im elektrischen Strom in bestimmter Weise zu wandern.

Sendet man durch eine kolloidale Lösung einen elektrischen Strom, so wandern die Partikeln mit dem Strom, und zwar gehen die negativ geladenen Partikeln zur Anode, die positiv geladenen zur Kathode, so daß man sie demgemäß auch als anodische resp. kathodische Kolloide bezeichnet. Die Erscheinung selbst nennt man Kataphorese.

Diese elektrischen Ladungen tragen, wie oben erwähnt, zur Aufrechterhaltung der kolloidalen Lösung bei, dadurch, daß sie die Zusammenballung zu größeren Komplexen verhindern helfen. Infolgedessen steht mit ihnen eine der wichtigsten Erscheinungen an kolloidalen Lösungen im Zusammenhang, nämlich die Ausflockung durch Elektrolyte. Nichtelektrolyte wirken im allgemeinen auf Sole nicht ein (Zucker, Harnstoff).

Dagegen fällen alle Elektrolyte die kolloiden Lösungen, wenn auch in sehr verschiedener Weise, verschieden vor allem für Suspensoide und Emulsoide.

Für die anodischen, negativen Suspensoide ist allein entscheidend das Kation des Elektrolyten, für die positiven das Anion. So wirken alle Säuren auf anodische Kolloide gleich stark, wenn sie die gleiche Konzentration an Wasserstoffionen (Kation) besitzen. Mehrwertige Ionen wirken stärker als einwertige.

Diese Fällung ist für die Suspensoide irreversibel, d. h. die einmal ausgeflockte feste Phase läßt sich nicht

einfach durch Berührung mit Wasser wieder in das Sol *zurückverwandeln*.

Der allgemeine Grund dieser Erscheinung ist der, daß *das Kation mit Hilfe seiner positiven Ladung dem anodischen Kolloid* seine negative Ladung wegnimmt. Damit ist die Ursache beseitigt, daß sich die Korpuskeln infolge ihrer gegenseitigen Abstoßung nicht zu gröberen Komplexen vereinigen können (s. S. 146), und die Schwerkraft kommt unbeeinflußt zur Geltung.

Außer den Elektrolyten fällen sich auch Kolloide gegenseitig, wenn ihre Ladung *verschieden* ist, während gleichsinnig geladene Kolloide sich nicht beeinflussen.

Diese Feststellungen gelten indessen nur für Suspensoide, die uns hier am meisten interessierenden Eiweißlösungen zeigen entsprechend den anders gearteten elektrischen Kräften andere Erscheinungen.

Bei den Eiweißkörpern werden die Verhältnisse dadurch tiefgreifend geändert, daß sie mit dem *Lösungsmittel selbst in Beziehungen stehen*, und das hängt wieder damit zusammen, daß sie als Elektrolyte, und zwar als amphotere Elektrolyte (*Ionproteine*) aufzufassen sind.

Unter amphoteren Elektrolyten oder *Ampholyten* (A) verstehen wir solche Stoffe, die sowohl als Säure wie als Base fungieren können, d. h. mit anderen Worten, die sowohl Anionen als auch Kationen bilden können. Schematisch kann man ihnen die Formel $H^{\cdot} \cdot A \cdot OH'$ zuschreiben, die sie in ungeladenem Zustande besitzen, während sie je nach der Ladung das Kation $AH^{\cdot}$, oder das Anion $A \cdot OH'$ abdissoziieren können. Wenn man z. B. neutrales Albumin in HCl bringt, so bildet sich ein „*Albuminiumchlorid*“ (*Säureeiweiß*), das in ein Kation $AlbH^{\cdot}$ und das Anion Cl' dissoziiert; umgekehrt würde in Natronlauge ein albuminsaures Natrium (*Alkalieiweiß*) entstehen, das in das Anion $AlbOH'$ und das Kation $Na^{\cdot}$ dissoziiert.

In einer (praktisch nicht existierenden) Lösung, die von den Ionen des Wassers *nur* $H^{\cdot}$-Ionen, keine OH'-Ionen ent-

hielte, würde also der Ampholyt nur als positiv geladenes Kation $AH^{\cdot}$ auftreten, in einer Lösung mit nur OH' nur als negativ geladenes Anion AOH'. In den praktisch allein vorhandenen Lösungen, die sowohl $H^{\cdot}$ als OH' enthalten, wird der Ampholyt also sowohl Kationen wie Anionen bilden. Immerhin werden in stark sauren Lösungen mit großem Überschuß an $H^{\cdot}$ die Kationen des Ampholyten weit überwiegen, das Protein wird vorwiegend als Base auftreten und umgekehrt als Säure in stark alkalischen Lösungen. Je geringer aber der Überschuß von $H^{\cdot}$ resp. OH', um so geringer wird auch der Überschuß an der einen Art von Eiweißionen, und gleichzeitig sinkt der Gehalt an Ionen überhaupt, je weniger sauer, resp. alkalisch das Medium wird.*)

Bei einer bestimmten $H^{\cdot}$-Ionenkonzentration („Wasserstoffzahl" $[H^{\cdot}]$) des Milieus tritt nun ein wichtiger Punkt ein, bei dem gleichviel Eiweißkationen und Eiweißanionen gebildet werden, und von beiden überhaupt nur verschwindend wenig, so daß das Eiweiß praktisch ungeladen, neutral ist. Früher nahm man an, daß dieser Neutralpunkt mit der Neutralität des Mediums, wo also $[H^{\cdot}] = [OH']$, zusammenfällt, nach neueren Feststellungen liegt dieser sogenannte isoelektrische Punkt bei einer schwachen, aber deutlichen sauren Reaktion, also bei einem Überschuß an $H^{\cdot}$-Ionen, der für jede Eiweißart verschieden und genau bestimmbar ist (*L. Michaelis*).

Dieser Punkt läßt sich relativ leicht feststellen, weil bei ihm das Eiweiß keine einseitig gerichtete Wanderung im elektrischen Strom zeigt, wie einseitig geladene Kolloide; und weil er ferner bei vielen Proteinen dem Fällungsoptimum entspricht, (s. u.). In reinem neutralen Wasser sind die Proteine stärker sauer als basisch, es überwiegen also die Anionen. Durch die Anwesenheit von Proteinionen neben elektrisch neutralem Eiweiß werden nun ihre Eigenschaften in Lösungen in mancher Hinsicht verändert, so die innere Reibung, die Quellungsfähigkeit, die Oberflächenspannung, die optische Drehung usw. Je mehr Ionen gebildet werden, desto stärker können die Änderungen sein, so daß also alle diese Eigenschaften von der Wasserstoffzahl $[H^{\cdot}]$ ab-

---

*) Neben den einfachen Anionen und Kationen dissoziieren auch Komplexe organischer Ionen ab.

hängen. Insbesondere aber hängt die Fällbarkeit sehr eng mit dem Ionisationsgrade zusammen. Das ionisierte Eiweiß steht in inniger Beziehung zum Lösungsmittel, ist stark „hydratisiert“, d. h. als mit Wasser verbundenes Hydrationvorhanden, wie dies wohl sicher bei allen Ionen der Fall ist; es setzt deshalb allen Versuchen, es vom Lösungsmittel zu trennen, großen Widerstand entgegen, während das elektrisch neutrale Eiweiß leichter und leichter irreversibel ausflockt (s. u.). Deshalb ist eben die Fällbarkeit beim isoelektrischen Punkt ein Maximum (s. o.). Die Charaktere der Eiweißlösung als eines Emulsoides hängen also meist nur vom ionisierten Eiweiß ab; das elektrisch neutrale ist in der Tat in Wasser unlöslich, es wird ein Suspensoid mit allen diesem zukommenden Eigenschaften, es ist „denaturiert“ (vgl. S. 152).

Weil die Eiweißkörper also je nach der Wasserstoffzahl ihres Milieus positive oder negative Ladung besitzen, hat für sie die für die Suspensoide giltige Regel, daß sie von Kolloiden mit umgekehrter Ladung gefällt werden, keine Bedeutung. Im Gegenteil ist es für die Eiweißsole charakteristisch, daß sie unter gewissen Beschränkungen von allen anderen Kolloiden, sauren wie basischen, gefällt werden können. Diese Dinge sind für die Chemie der Proteine von großer Bedeutung, da sie sehr oft mit Kolloiden anderer Art zusammentreffen und dann eben Ausfällungserscheinungen auftreten (vgl. S. 160).

Für einige lösliche Proteine gilt das nicht so streng, bei ihnen kann der basische resp. saure Charakter so stark überwiegen, daß sie nicht mehr durch alle Eiweißreagentien gefällt werden (s. z. B. bei Histonen).

Noch wichtiger aber als diese Ausflockung durch Kolloide ist die durch Elektrolyte, durch Salze.

Die Fällung oder Ausflockung der Eiweißlösungen durch Salze bietet ein ganz verschiedenes Bild, je nachdem wir Salze der Leichtmetalle (Ka, Na, Mg) oder der Schwermetalle in Betracht ziehen.

Zwar sind auch für die einzelnen Alkalisalze und für die einzelnen Proteine die nötigen Konzentrationen sehr verschieden, immer aber sind relativ große Mengen

nötig (Näheres siehe S. 159); im Gegensatz zu den echten Suspensionskolloiden, wo stets sehr geringe Mengen genügen. Ein geringer Elektrolytgehalt des Wassers ist sogar für manche Eiweißkörper (Globuline) zur Lösung notwendig. Die Abscheidung der Proteine durch neutrale Elektrolyten ist eben nichts anderes als eine Entziehung des Lösungsmittels (S. 146).

Ganz anders gestaltet sich das Bild, wenn wir Schwermetalle (Cu, Pb, Hg) benutzen. In diesen Fällen flocken die Eiweißlösungen schon durch sehr geringe Mengen aus, das Eiweiß verhält sich also wie ein Suspensoid *).

Diesem äußeren Unterschied entspricht aber auch ein Wesensunterschied in der Fällung. Die durch Alkalisalze usw. verursachten Fällungen sind geneigt, wieder in die kolloidale Lösung überzugehen, wenn man das Fällungsmittel z. B. durch Dialyse entfernt. Man nennt deshalb die Fällung reversibel. Fällt man dagegen durch Schwermetallsalze, so geht der Niederschlag nicht von selbst wieder in Lösung. Es entspricht dieses Verhalten genau dem aller Suspensoide, die, einmal ausgeflockt, nicht spontan wieder in Kolloidlösung zu bringen sind.

Während also Eiweißlösungen gegen Alkalisalze sich typisch wie Emulsoide verhalten, verhalten sie sich gegen Schwermetallsalze typisch wie Suspensoide. Das rührt daher, daß das Eiweiß seinen Charakter durch die Schwermetallfällung verloren hat, es ist denaturiert. Diesen Vorgang, der in der Eiweißchemie sehr wichtig ist, kann man nun nicht nur durch Schwermetallsalze hervorbringen, sondern auch durch andere Einflüsse auf die Eiweißlösungen. So ist z. B. eine Alkoholfällung zunächst reversibel, nach einigem Stehen unter dem Alkohol wird aber das Protein denaturiert und in Wasser unlöslich (s. bes. bei Globulinen).

---

*) Während geringe und große Mengen Schwermetallsalze Eiweiß fällen, liegt dazwischen eine Zone der Wiederauflösung des Niederschlages. Es bilden sich dabei komplexe Eiweiß-Metall-Ionen, die unter bestimmten Bedingungen löslich sind (*Pauli*).

Der wichtigste Vorgang dieser Art, bei dem die Fällung stets eine Denaturierung zur Folge hat, ist die Hitzekoagulation der Proteine. Dieser Vorgang, der in der Praxis sehr häufig ausgeführt wird, ist theoretisch noch nicht völlig aufgeklärt. Hier sei nur erwähnt, daß zur optimalen Ausflockung der erhitzten Eiweißlösung nötig ist, daß die Lösung eine Acidität besitzt gleich der Wasserstoffzahl am oben erwähnten isoelektrischen Punkt. Sie nimmt bei der Koagulation ab, wohl infolge Bildung eines Säureeiweißsalzes. Die Salze spielen ebenfalls dabei eine bald fördernde, bald hemmende Rolle.

Außerdem steht fest, daß das Eiweiß erst denaturiert und dann ausgefällt wird. Man kann salzfreies, neutrales Serumalbumin durch Erhitzen denaturieren, ohne daß es ausfällt. Es nimmt dann eben die Eigenschaften eines Suspensoides an und wird erst durch weitere Maßnahmen, vor allem Herstellung der geeigneten Reaktion, ausgeflockt.

Es scheint, als ob die Denaturierung und die damit verbundene Fällbarkeit auch bei niedriger Temperatur allmählich eintritt und daß diese Reaktion nur durch Erhöhung der Temperatur stark beschleunigt wird.

Die Temperatur ist bei gleichen Umständen für die einzelnen löslichen Eiweißkörper verschieden.

Eine ähnliche irreversible Fällung ist die Gerinnung des Blutfibrinogens zum unlöslichen Fibrin, welche den wesentlichen Vorgang bei der Blutgerinnung darstellt Denn das Fibrin ist nur durch chemische Einflüsse, also nicht unverändert, wieder in Lösung zu bringen.

Dagegen ist die Gerinnung der Milch durch das Labferment eine ganz anders gestaltete Erscheinung. Hier tritt eine chemische Veränderung, wohl sicher ein Abbau des Caseinmoleküls, ein, und bestimmte Abbaustufen, das Paracasein, bilden schwer lösliche komplexe Kalkverbindungen, den Käse.

Genau wie bei der Ausflockung spielen die Elektrolyte eine wichtige Rolle bei ihrem Gegenspiel, der Quellung der Eiweißkörper. Auch hier wie bei der Fällung sind es die Anionen, welche die eigentliche Wirkung ausüben, und zwar in derselben dort gegebenen Reihenfolge (S. 159). Die Anionen, welche lösend wirken, sind auch diejenigen, welche die Quellung befördern, die

fällenden wirken hemmend, entquellend auf die Kolloide ein. Dabei gehen dann die Elektrolyte nach Maßgabe ihrer Konzentration in die Gallerte hinein, reichern sich in ihr an, so daß eine Verteilung zwischen dem Elektrolytgehalt des Wassers und der Gallerte erfolgt, die für die Zellphysiologie wichtig ist. Es stellt sich also ein Gleichgewichtszustand zwischen dem Elektrolytgehalt des Außenwassers und dem des Quellungswassers ein.

Die nähere Untersuchung dieser Vorgänge stößt auf große, hier nicht zu erörternde Schwierigkeiten. Erwähnt sei nur noch, daß meist auch für die quellungsfördernden Elektrolyte ein Maximum der Konzentration existiert, oberhalb dessen sie wieder hemmend wirken, wie dies ja auch für die fällende Wirkung gilt.

II. Eigenschaften der Proteine.

1. Zusammensetzung und Molekulargröße.

Die Proteine enthalten, wie einleitend bemerkt, als essentielle Bestandteile die Elemente C, O, H, N und S. Bei einigen treten noch P und J dazu.

Die prozentische Zusammensetzung ist naturgemäß für die einzelnen Eiweißkörper etwas verschieden, die Grenzen sind aber nicht sehr weit voneinander entfernt. Man kann etwa folgende Werte annehmen:

C	50 —54 %
H	6,5— 7,3%
N	15 —17,6%
O	21,5—23,5%
S	0,3— 2,2%

An sich sind diese Zahlen sehr wenig besagend.

Abgesehen davon, daß auch die reinsten Eiweißpräparate immer noch Asche enthalten, die absolut nicht restlos zu entfernen ist und vielleicht zum Teil chemisch zum Molekül gehört, haben auch sonst die einfachen Analysenzahlen bei so ungemein komplizierten Stoffen gar keinen Wert für Einteilung usw.

Daß die Proteine sehr große Moleküle besitzen müssen, geht ohne weiteres aus der großen Zahl von Bausteinen hervor, aus denen sie zusammengesetzt sind,

deren Einzelmoleküle einfach addiert schon eine ganz stattliche Zahl ergeben würden. In Wahrheit sind sie sicher zum Teil mehrfach vorhanden, und dadurch wächst die Molekulargröße noch höher an. Man hat mit Hilfe verschiedener Methoden versucht, die Molekulargewichte der Proteine zu bestimmen. Das eine Prinzip beruht darauf, daß von den Elementen, die nur in sehr geringem Prozentsatz enthalten sind, doch mindestens ein Atom vorhanden sein muß. Man hat deshalb z. B. bei den genuinen Eiweißkörpern den Schwefelgehalt, ferner den Eisengehalt der eiweißhaltigen Blutfarbstoffe bestimmt, sowie den Phosphorgehalt z. B. des Kaseins. Schon dabei kommt man zu Riesenzahlen, so z. B. für kristallisiertes Serumalbumin auf 1700, für Edestin auf 3700. Dabei sind das natürlich nur Mindestwerte, denn wenn etwa mehrere Atome Schwefel im Molekül sind, müßten die Zahlen mit 2 oder 3 usw. multipliziert werden. In der Tat hat man aus dem Schwefel für das Hämoglobin rund 7500 berechnet, aus dem Eisen aber rund 15 000, also das Doppelte. Danach enthielte also das Hämoglobin zwar nur ein Atom Eisen, aber zwei Atome Schwefel.

Die direkten Methoden der Gefrierpunktserniedrigung oder Messung der osmotischen Kraft geben ebenfalls nur unsichere Werte, weil die Verunreinigungen wegen der geringen absoluten Verschiebungen sehr große Fehler ergeben können (S. 145). Immerhin stimmen die Zahlen in der Größenordnung dafür, daß die aus dem Schwefel berechneten Werte zu gering sind, so fand man z. B. für das Eieralbumin mindestens 6400, für Hämoglobin ca. 16 000.

Sind wir so über die Molekulargröße der Proteine nur ungenügend unterrichtet, so wissen wir doch erheblich mehr über ihre chemische Konstitution, wenigstens im Großen.

Beim Abbau der Proteine entstehen eine Reihe wohlcharakterisierter Produkte, die man mit dem Sammelnamen der Aminosäuren zusammenfaßt. In der Tat zeigen sie als Merkmal, daß eine Kohlenstoffkette an demselben C-Atom stets die Carboxylgruppe COOH

und die Aminogruppe NH_2 trägt. Diese beiden Gruppen sind auch weiterhin insofern die Träger der besonderen Zusammensetzung der Proteine, als sie in ganz eigenartiger Verkettung auftreten, so daß immer die Carboxylgruppe des einen Konstituenten in die Aminogruppe eines anderen eingreift, so daß Komplexe mit der typischen Bindung CO — NH entstehen. Der einfachste hat die Formel $CH_2(NH_2) \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot COOH$, das Glycylglycin. Stoffe, die eine solche Bindung aufweisen, haben *Emil Fischer* und seine Schüler in großer Zahl synthetisch hergestellt und dabei schon bis zu 18 Aminosäurenreste aneinandergekoppelt. Diese Polypeptide zeigen nun tatsächlich, besonders in ihren höheren Gliedern, verschiedentlich Eigenschaften, die denen der Proteine entsprechen, besonders z. B. die Biuretreaktion, die Aussalzbarkeit durch Neutralsalze und die Spaltbarkeit durch Fermente. Wir haben also allen Grund, anzunehmen, daß tatsächlich die Konstitution der Proteine im großen und ganzen durch solche Polypeptidketten bestimmt ist. Daneben kommen aber mit großer Wahrscheinlichkeit noch anders geartete Komplexe von Aminosäuren vor, wenn darüber auch noch sehr wenig bekannt ist. Über die Form, in welcher endlich diese einzelnen Polypeptidketten aneinandergefügt sind, um sich zum Eiweißmolekül zu verbinden, wissen wir nichts. Die Bindungen sind aber anderer Natur, als die Polypeptidbindung, da sie durch ein Ferment (Pepsin) gelöst werden, das Polypeptide nicht angreift.

Auf die Natur der konstituierenden Aminosäuren selbst werden wir unten genauer eingehen.

Der Schwefel des Eiweißmoleküls, der nur in ganz wenigen Proteinen, wie z. B. den sehr einfachen Protaminen, fehlt, ist bei den einfachen Proteinen wahrscheinlich ausschließlich als Derivat einer schwefelhaltigen Aminosäure, als Cystin, enthalten. Doch ist es möglich, daß in einigen Proteinen noch eine andere bisher unbekannte schwefelhaltige Gruppe vorhanden ist; von denen der Proteide (s. u.) natürlich abgesehen.

Außer solchen Aminosäureketten enthalten die meisten Proteine wahrscheinlich keine anderen Konstituenten. Vielumstritten ist die Frage, ob die gewöhnlichen genuinen Eiweißkörper noch einen Kohlehydratrest enthalten; nach neueren Anschauungen scheint dies indessen nicht der Fall zu sein. Die Kohlehydratgruppe ist vielmehr eine Besonderheit einer bestimmten Gruppe von Proteinen, die man als Glykoproteide bezeichnet, und zu denen vor allem die Mucine des Schleimes sowie einige Mucoide gehören. Diese enthalten in reichlicher Menge einen Aminozucker, das Glukosamin oder das isomere Chondrosamin, z. T. an Schwefelsäure gebunden (S. 82); und auf Beimengungen solcher Proteine führt man den geringen Gehalt anderer Eiweißkörper, wie z. B. des Serumalbumins, an Kohlehydrat zurück.

2. Eiweißkristalle.

Wenn auch die meisten Proteine in festem Zustande amorph sind, gibt es doch einige Fälle, wo Proteine in ausgebildeten Kristallen erhalten werden können.

Schon längere Zeit sind solche vereinzelte Vorkommnisse bekannt gewesen, vor allem die Aleuronkristalle der Pflanzensamen. Erst in neuerer Zeit aber ist man mit Erfolg bemüht gewesen, Kristalle von Eiweißkörpern künstlich herzustellen. Es ist dies auch bei sehr wichtigen tierischen Proteinen, namentlich dem Ovalbumin und dem Serumalbumin, gelungen, während die Globuline bisher nicht kristallinisch erhalten werden konnten.

Die beste Methode ist die Aussalzung mit Ammonsulfat in schwach saurer Lösung. Auch die Kristalle zeigen ihre kolloidale Natur in der Fähigkeit, mit Wasser zu quellen. Ganz rein sind auch sie nicht, da sie beim Abscheiden Verunreinigungen mit einschließen, ganz abgesehen davon, daß die angewendete Säure wahrscheinlich in salzähnlicher Bindung in die Kristalle mit eintritt.

Am besten kristallisierbar sind einige Farbstoffe, die einen Eiweißkern enthalten, vor allem das Oxyhämoglobin des Blutes (S. 114).

Die Form der Kristalle ist verschieden, bisher nur in wenigen Fällen genauer untersucht.

III. Nachweis der Eiweisskörper.

1. Farbenreaktionen.

Zum Nachweis dienen neben Fällungsreaktionen eine Reihe von Farbreaktionen, die zum größten Teil auf bestimmte Bausteine des Moleküls zurückzuführen sind, daher nicht eigentlich für die Proteine charakteristisch sind.

Dies gilt vor allem für die bekannte Biuretreaktion, die auch von verschiedenen synthetischen Polypeptiden gegeben wird. (Biuret s. S. 29.)

Sie beruht darauf, daß die Lösungen eine violettrote Färbung geben, wenn man sie mit Lauge alkalisch macht und eine Spur Kupfersulfat zufügt. Die vielbenutzte Reaktion mit Triketohydrindenhydrat (Blaufärbung), die Ninhydrinreaktion wird von jeder α-Aminosäure gegeben. Von den aromatischen Kernen abhängig sind die Xanthoproteinreaktion, eine Gelbfärbung mit konzentrierter Salpetersäure, sowie die *Millon*sche Reaktion, die darauf beruht, daß die Lösungen beim Kochen mit Quecksilbernitrat, das eine Spur Nitrit enthält, eine rote Färbung geben. Diese Reaktion rührt vom Tyrosin her. Das Tryptophan gibt nach *Hopkins* mit Glyoxylsäure und Schwefelsäure eine blauviolette Färbung, auf der die alte *Adamkiewicz*sche Reaktion auf Eiweißkörper mit Eisessig und Schwefelsäure beruht, da der Eisessig stets Spuren von Glyoxylsäure enthält*). Tryptophan gibt ferner eine Rotfärbung mit Furfurol; diese Reaktion ist die Ursache der Reaktion beim Kochen von Eiweiß mit Rohrzucker und Schwefelsäure, wobei aus dem Rohrzucker Furfurol entsteht**). Auf das Tryptophan endlich ist auch die rotviolette Färbung von Eiweiß mit Schwefelsäure und Dimethylaminobenzaldehyd (*Neubauer* und *Rhode*) zu beziehen.

Die Fällungsreaktionen sind identisch mit den Reaktionen, die man zur Entfernung der Proteine aus ihren Lösungen anwendet.

2. Ausfällung der Proteine aus ihren Lösungen.

Die zu praktischen Zwecken häufig verwendeten

---

*) Mit Äther gewaschenes Eiweiß gibt mit Schwefelsäure allein diese Färbung, da auch der Äther Spuren von Glyoxylsäure enthält (*Liebermann*sche Reaktion).

**) Meist enthält das Eiweiß genügend Zucker, so daß sich Furfurol bildet, und die Rotfärbung allein mit H_2SO_4 auftritt. Dasselbe gilt für die *Molisch*sche R. (Blaufärbung mit α-Naphtol und conc. H_2SO_4), die ebenfalls eine Kohlehydratreaktion ist.

Methoden, Eiweißkörper aus ihren Lösungen zu entfernen, beruhen auf den verschiedenen bereits erwähnten Eigenschaften kolloidaler Lösungen. Sie seien hier, ohne auf die theoretischen Dinge nochmals einzugehen, kurz erwähnt.

1. Die Alkoholfällung beruht darauf, daß die meisten Proteine in Alkohol völlig unlöslich sind. Setzt man also dem Wasser steigende Mengen Alkohol zu, so wird allmählich ein Punkt erreicht, wo die Mischung mehr die Eigenschaften des Alkohols als die des Wassers annimmt, dann fallen die Eiweißkörper aus.

2. Die Aussalzung durch Zusatz größerer Mengen von Neutralsalzen ist eine sehr wichtige Methode, besonders weil sie in vielen Fällen die Trennung gewisser Gruppen von Proteinen ermöglicht, insofern die nötige Salzmenge verschieden ist. Benutzt werden vor allem $MgSO_4$, Na_2SO_4 und $(NH_4)_2SO_4$.

Nicht alle Salze sind brauchbar. Es gibt Salze, die gar nicht fällen, sondern sogar die Fällung hindern. Dies wird dadurch erklärt, daß die Anionen an sich fällungshemmend wirken, die Kationen fällend; für beide gibt es wieder Unterschiede in der Wirksamkeit.

Kationen starker Fällungswirkung mit Anionen schwacher Hemmung ergeben also die stärksten Wirkungen, und umgekehrt.] In diesem Sinne ist die Fällungskraft der Kationen wachsend in folgender Reihe


$Mg < NH_4 < K < Na < Li$,

während die hemmende Wirkung der Anionen in folgender Reihe zunimmt:


$Fl < SO_4 < HPO_4 < Citrat < Acetat < Cl < NO_3 < Br < J < CNS$.

Demnach hätten z. B. Lithiumfluorid und Natriumsulfat sehr starke Fällungswirkung, Magnesiumchlorid eine schwache, Ammoniumrhodanid unter Umständen gar keine fällende, sondern eine fällungshemmende Kraft.

Jedoch läßt sich auch diese Reihe nicht ohne Einschränkungen als gültig ansehen. Sie gilt z. B. für genuine Eiweißlösungen, die meist schwach alkalisch sind, wo also das Eiweiß negative Ladung besitzt, und für künstlich alkalische Lösungen. Untersucht man aber in saurer Lösung, wobei also das Eiweiß eine positive Ladung bekommt und als Suspensionskolloid anzusehen ist, so wird die Reihe der Anionen gradezu umgekehrt. Es wirken dann Jodide und Rhodanide am stärksten

fällend. Der Grund für diese komplizierten Erscheinungen ist wahrscheinlich wieder in Veränderungen der Oberflächenspannung und der eng damit verbundenen Adsorption zu suchen, doch kann ich hier auf diese Fragen nicht eingehen.

Man ersieht aber schon daraus, daß außer der Natur der Salze eben auch die Natur der Eiweißkörper eine entscheidende Rolle spielt, die ihrerseits wieder durch Aufnahme verschiedener elektrischer Ladungen beeinflußt werden kann.

Daß auch chemische Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen der Proteine dabei mitspielen, geht daraus hervor, daß u. U. die fällenden Konzentrationen derselben Salze ganz verschieden sind.

Z. B. fallen alle Globuline aus, wenn man die Lösung mit 50% der zur absoluten Sättigung nötigen Menge Ammonsulfat mischt, während die Albumine erst oberhalb 65% auszufallen beginnen.

Diesen beiden Fällungen ist gemeinsam, daß sie reversibel sind (vgl. S. 152). Die gefällten Eiweißmengen sind wieder in Wasser löslich. Prinzipiell davon verschieden sind die irreversiblen, mit Denaturierung einhergehenden Fällungen, nämlich:

3. Die Fällung mittels anderer Kolloide. Hier kommen praktisch vor allem Suspensoide, z. B. kolloides Eisenoxydhydrat, Kaolin und Mastixlösungen, sowie Nukleinsäure in Betracht, die bei geeigneter Reaktion Eiweiß quantitativ fällen.

Hier spielen Adsorptionsvorgänge die Hauptrolle, und zwar wahrscheinlich unter Mitwirkung elektrischer Anziehungskräfte.

4. die Schwermetallsalzfällungen, vor allem durch Salze der Ionen $Hg^{\cdot\cdot}$, $Cu^{\cdot\cdot}$, $Pb^{\cdot\cdot}$, $Fe^{\cdot\cdot\cdot}$; $Fe^{\cdot\cdot}$, $Mn^{\cdot\cdot}$, $Cd^{\cdot\cdot}$ fällen Eiweiß nicht. Hier ist fast allein das Kation maßgebend, das Anion fast gleichgültig, und zwar genügen meist sehr geringe Konzentrationen, während bei mittleren die Fällung ausbleibt und erst bei hohen Konzentrationen wieder auftritt. Zum weiteren Unterschied enthalten die so gebildeten Niederschläge das Kation in chemischer Eiweißmetallverbindung, während bei der Neutralsalzfällung praktisch reines Eiweiß ausfällt.

Die Erdalkalisalze (Ca, Ba, Sr) bewirken ebenfalls *irreversible Fällungen*, doch liegen hier sehr verwickelte Verhältnisse vor, da hier im Gegensatz zu den Schwermetallsalzen die Salze mit verschiedenen *Anionen* ganz verschieden wirken; und zwar ist die Reihenfolge der Anionen gerade umgekehrt wie für die Alkalisalze, da hier Jodide und Rhodanide die stärkste Fällwirkung haben, wie dies für saures Eiweiß auch bei Neutralsalzen gilt (s. oben).

5. Auch Mineralsäuren wirken unter Denaturierung auf Proteine fällend. Überschuß der Säuren löst die Niederschläge meist wieder auf.

Am häuf gsten nimmt man Salpetersäure, die schon bei etwa 2% fällend wirkt und den Niederschlag auch bei Überschuß nicht wieder auflöst. Aus diesem Grunde wird diese Fällung als *klinische Eiweißprobe* viel benutzt, namentlich bei Harn. Außerdem gibt es noch eine Reihe von komplexen anorganischen sowie einige organische Säuren, die Eiweiß fällen, so z. B. Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Platinchlorwasserstoff, Trichloressigsäure, Gerbsäure (sogenannte Alkaloidreagentien).

Sehr empfindlich und deshalb praktisch wichtig ist die Fällung durch Essigsäure und Ferrocyankalium.

6. Ebenfalls auf einer Denaturierung beruht schließlich die am meisten angewendete Methode, Eiweißkörper auszufällen, nämlich die *Hitzekoagulation*.

Das Optimum liegt, wie S. 150 erwähnt, beim isoelektrischen Punkt. Für die Praxis genügt ganz schwach essigsaure Reaktion bei Gegenwart von Elektrolyten. Man benutzt als solche am häufigsten Kochsalz, aber auch Phosphate usw.

Auch bei günstigsten Bedingungen bleibt die Koagulation oft unvollständig.

Die *Temperatur*, bei der die Erscheinung auftritt, ist nicht nur für die einzelnen Proteine verschieden, sondern schwankt auch für eine und dieselbe Lösung, und zwar sowohl mit der Art als der Menge der Salze, mit der Geschwindigkeit des Erhitzens, vor allem aber mit der Konzentration der Proteinlösung selbst. Einen bestimmten Punkt also etwa als Gerinnungstemperatur für einen bestimmten Eiweißkörper anzugeben, wäre unmöglich. Zu beachten ist auch, daß sich bei Säureüberschuß Acidalbumine, bei Basenüberschuß Alkalialbuminate bilden (s. S. 162), die andere Gerinnungsbedin-

gungen haben. Auch organische Stoffe, wie Alkohol, Aceton, Zucker, haben einen je nach Umständen verschiedenen Einfluß auf Temperatur usw.

Tiefergreifende Veränderungen treten bei der Hitzegerinnung nicht ein, nur spalten einige Proteine dabei H_2S ab, was auf locker gebundenen Schwefel im Molekül deutet.

IV. Abbau der Proteine.

Die Zerlegung der Proteine in ihre Spaltprodukte geschieht durch eine Hydrolyse, d. h. eine Aufspaltung unter Aufnahme von Wasser. Als Mittel hierzu verwendet man vor allem starke Schwefelsäure resp. Salzsäure, dann auch Alkalien. Eine Reihe von Proteinen werden auch durch Fermente zerlegt, die Proteasen, wie z. B. das Pepsin des Magens, das Trypsin, sowie die peptolytischen Fermente. Dabei entstehen prinzipiell genau dieselben Produkte wie bei der Säurespaltung, nur geht die Wirksamkeit der einzelnen Fermente verschieden weit, wie wir dort ersehen werden. Im übrigen kann man auch durch Anwendung verdünnter Säuren die Spaltung einschränken, so daß noch kompliziertere Produkte übrigbleiben.

Im Verlaufe der Proteinhydrolyse kann man 4 Stufen unterscheiden. Eine ganz geringfügige Spaltung führt zunächst zu Substanzen, die den eigentlichen Eiweißkörpern noch sehr nahestehen, dann folgen als weitergehende Spaltprodukte die Gruppen der Albumosen und Peptone, schließlich einfachere Polypeptide, und endlich als letzte Stufe die einfachsten Bausteine, eben die Aminosäuren selbst. Nur die erste Gruppe sei hier mit wenigen Worten vorweggenommen, während wir die zweite und dritte erst beschreiben können, wenn wir vorher die einfachsten Bausteine kennen gelernt haben.

1. Acidalbumine und Alkalialbuminate.

Unter diesem Namen versteht man sehr ungenügend bekannte Stoffe, die sich wohl als die ersten Spaltungsprodukte des Eiweißes ansehen lassen.

Die Acidalbumine entstehen durch schwache Säurewirkung, schnell in der Hitze, langsamer in der Kälte.

Die Alkalialbuminate entstehen noch leichter durch schwache Alkalien, z. B. 0,2 % Natronlauge. Beide Gruppen sind unlöslich in Wasser, aber löslich in Säuren und Alkalien. Sie gerinnen in diesen Lösungen nicht in der Hitze. Die Acidalbumine sind anscheinend nur wenig veränderte Proteine, während sich bei der Bildung der Alkalialbuminate Ammoniak, eventuell auch Schwefel abspaltet, was auf tiefergreifende Veränderungen schließen läßt. Sie sind ausgesprochene Säuren.

2. Die einfachsten Bausteine der Proteine.

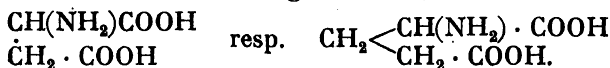
Alle Proteine setzen sich aus fast genau denselben Bausteinen zusammen. Nur wenige machen insofern eine Ausnahme, als sie eine oder mehrere davon nicht enthalten; und nur eine einzige Sondergruppe der Proteine (die Protamine) zeichnet sich dadurch aus, daß einige wenige Aminosäuren allein zu ihrem Aufbau beitragen. Dagegen ist kein Protein bekannt, das etwa eine ihm allein zukommende Aminosäure aufwiese. Die chemische Geschlossenheit des Aufbaues ist also bei den Proteinen fast vollkommen, so groß auch ihre Unterschiede, und namentlich im quantitativen Verhältnis der einzelnen Bausteine, sein mögen.

Während auf chemische Details über die einzelnen Stoffe an anderer Stelle eingegangen ist (S. 21ff., 91, 101), sei hier ein Überblick über die Bausteine der Proteine gegeben.

Diese gliedern sich in folgende Klassen:

1. Einfache Aminosäuren der Fettreihe. Hierzu gehört als erstes Glied das Glykokoll oder Glycin, Aminoessigsäure $CH_2(NH_2)COOH$; diesem homolog das d-Alanin, α-Aminopropionsäure $CH_3CH(NH_2)COOH$, eine d-Aminobuttersäure, sowie das d-Valin, eine α-Aminovaleriansäure, ferner 3 Aminocapronsäuren, Leucin, Isoleucin und Norleucin.

Derivate zweibasischer Säuren sind die l-Asparaginsäure, eine Aminobernsteinsäure, sowie die d-Glutaminsäure, eine Aminoglutarsäure, von den Formeln



$$\begin{matrix} CH(NH_2)COOH \\ \dot{C}H_2 \cdot COOH \end{matrix} \quad \text{resp.} \quad CH_2 \genfrac{}{}{0pt}{}{<CH(NH_2) \cdot COOH}{\diagdown CH_2 \cdot COOH.}$$

Aminosäurengehalt der

in %* der Trockensubstanz	kristall. Serumalbumin (Pferd)	kristall. Ovalbumin (Huhn)	Laktalbumin (Kuh)	Serumglobulin (Pferd)	Bence-Jones Protein	Casein (Kuh)	Vitellin (Eier)	Syntonin (Rindmuskel)	Fibrin	Thymushiston	Globin (Pferdeblut)
Glykokoll	0	0	0	3,5	1,7	0	1,1	0,5	3,0	0,5	0
Alanin	2,7	2,1	2,5	2,2	4,5	0,9	0	4,0	3,6	3,5	4,2
Aminovaleriansäure	—	?	2,5			7,0	2,4	0,9	1,0		
Leucin	20,5	6,1	19,4	15	10,6	ca. 10	11,0	7,8	15,0	11,8	30,0
Glutaminsäure	7,7	9,0	10,2	8,5	6,0	11,0	12,2	13,6	10,4	0,5	1,7
Asparaginsäure	3,1	1,5	1,0	2,5	4,5	1,2	0,5	0,5	2,0	0	4,4
Serin	0,6	—				0,2	0		0,8		0,6
Cystin	2,5	0,2		ca. 1		0,1		+			0,3
Lysin	—	2,5			+	5,8	2,4	3,3		6,9	4,3
Arginin	—	2,1			+	4,8	1,1	5,0	30	15,5	5,4
Phenylalanin	3,1	4,4	2,4	3,8	1,5	3,5	2,8	2,5	2,5	2,2	4,2
Tyrosin	2,1	1,1	0,1	2,5	1,7	4,5	1,6	2,2	3,5	5,2	1,5
α-Prolin	1,0	2,25		2,8	1,9	3,1	3,3	3,3	3,6	1,5	2,3
Tryptophan	+	+		+		2,0					+
Histidin	—	0			+	2,6	+	2,7	+	1,5	11
Glukosamin	?	10		?							

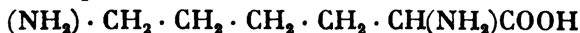
*) Die Zahlen sind im wesentlichen der Tabelle von *Samuely* im Handbuch der Biochemie 1908, Bd. I, entnommen,

wichtigeren Proteine*)

Histon (Gadus)	Salmin	Sturin	Pseudomucin	Elastin	Keratin (Hammelhorn)	Keratin (Roßhaare)	Keratin (Schafwolle)	Keratin (Ei)	Koilin	Glutin	Fibroin (Seide)	Fibroin (Spinnen)	Spongin	Amyloid
				25,8	0,5	4,7	0,6	3,9	1,2	16,5	36,0	31,1	13,9	0,8
	0			6,6	1,6	1,5	4,4	3,5	5,8	0,8	21,0	23,4	?	
	1,6			1,0	4,5	0,9	2,8	1,1			+		?	
	0		4,7	21,4	15,3	7,1	11,5	7,4	13,2	2,1	1,5	1,8	7,5	22,2
			+	0,8	27,2	3,7	12,9	8,1	5,2	14,0	0	11,7	18,1	3,8
					2,5	0,3	2,3	1,1	2,3	0,6	+		4,7	
	3,2				1,1	0,6	0,1	+		0,4	1,6			
	0	0			7,5	7,9	7,3	7,6	0,7					
8,4	0	12,0	2,6	+	0,2	1,1			1,6	ca. 5	+		3–4	11,6
15,5	89	58,2	0,3	0,3	2,7	4,5			3,6	9,3	4,0	5,2	5–6	13,9
				3,9	1,9	0			2,3	0,4	1,5		?	
	0		1,1	0,3	3,6	3,2	2,9	0	5,4	0	10,5	8,2	0	4,0
	4,3			1,7		3,4	4,4	4,0	5,5	5,2	+	3,7	6,3	3,1
				0						0	+			
2,3	0	12,9	0	0,3		0,6			+	0,4	+			0
			bis 30							0				

mit einigen Abkürzungen und Ergänzungen durch neuere Arbeiten. Die Zahlen sind nur als ungefähre Orientierungszahlen aufzufassen.

2. Einige Diaminosäuren, und zwar d-Lysin oder Diaminocapronsäure



$$(NH_2) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH$$

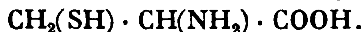
und d-Ornithin, Diaminovaleriansäure



$$NH_2CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH.$$

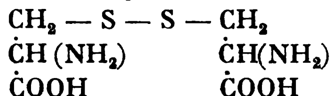
Bei der Spaltung der Proteine erhält man das Ornithin nicht selbst, sondern noch in komplizierterer Bindung als d-Arginin, das aber durch ein Ferment, die Arginase, in Ornithin und Harnstoff gespalten werden kann. Dieser Vorgang stellt eine der Quellen der Entstehung von Harnstoff im tierischen Organismus dar.

3. Neben den einfachen Aminosäuren der Fettreihe entsteht auch eine Oxyaminosäure, das l-Serin, das eine Oxyaminopropionsäure $CH_2(OH) \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$ ist, sowie eine Thioaminosäure, das l-Cystein



$$CH_2(SH) \cdot CH(NH_2) \cdot COOH.$$

Bei der Hydrolyse entsteht das Cystein nicht primär, sondern zunächst das Cystin von der Formel

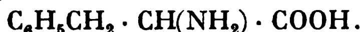


$$\begin{array}{lcl} CH_2 - S - S - CH_2 \\ \dot{C}H(NH_2) \qquad \dot{C}H(NH_2) \\ \dot{C}OOH \qquad\quad \dot{C}OOH \end{array}$$

das durch weitere Aufspaltung und Reduktion erst in Cystein übergeht.

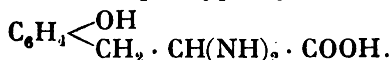
4. Einige Verbindungen der Benzolreihe, und zwar:

l-Phenylalanin von der Formel



$$C_6H_5CH_2 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH.$$

l-Tyrosin oder p-Oxyphenylalanin



$$C_6H_4 \begin{matrix} \nearrow OH \\ \searrow CH_2 \cdot CH(NH)_2 \cdot COOH. \end{matrix}$$

5. Endlich sind noch verschiedene heterocyclische stickstoffhaltige Ringe im Proteinmolekül vertreten, und zwar der Pyrrolring in der l-α-Pyrrolidincarbonsäure (l-Prolin) und dem Oxyprolin, der Indolring in dem l-Tryptophan oder Indolaminopropionsäure, der Imidazolring im l-Histidin, über die am angegebenen Orte Näheres einzusehen ist (S. 102).

Außer diesen sichergestellten Spaltprodukten gibt

es anscheinend noch einige wenige andere, die aber in ihrer Identität noch nicht klargestellt sind. Ich verzichte somit auf ihre Anführung.

Sämtliche Spaltprodukte der Proteine, mit Ausnahme des Glykokolls, sind optisch aktiv, teils rechts-, teils linksdrehend.

Neben den Aminosäuren müssen noch andere letzte Bausteine vorhanden sein, da alle Proteine bei der Hydrolyse Ammoniak ergeben. Wahrscheinlich kommen Säureamide (Asparagin, Glutamin) vor, ferner vielleicht Verbindungen von Harnstoff mit den Aminosäuren (Uraminosäuren, (S. 21).

Bei der großen Wichtigkeit, welche die Aufklärung der Konstitution der Proteine besitzt, sei wenigstens das Prinzip der Darstellung dieser Spaltprodukte erwähnt. Während man früher zwar einzelne, namentlich Leucin, Tyrosin und Glutaminsäure, relativ leicht wegen ihrer besonderen Löslichkeitsverhältnisse isolieren konnte, machte eine einigermaßen quantitative Bestimmung und Absonderung aller Bausteine unüberwindliche Schwierigkeiten, bis *Emil Fischer* mit seiner „Estermethode" hervortrat. Diese beruht im Prinzip darauf, daß man das Gemisch von Aminosäuren, wie es bei der Hydrolyse entsteht, mit Alkohol und Salzsäure verestert. Die so entstandenen Ester der Aminosäuren lassen sich dann durch fraktionierte Destillation bei sehr stark vermindertem Druck ziemlich quantitativ trennen. Daneben benutzt man immer noch auch andere Methoden, so z. B. für das Tryptophan, das Cystin usw. Besonders die aus den 3 Stoffen Lysin, Arginin und Histidin bestehende Gruppe wird auf andere Weise zusammen isoliert, nämlich durch Fällung mit Phosphorwolframsäure, und dann durch weitere Fällungsmethoden getrennt. Wegen dieses gleichmäßigen Verhaltens hielt man früher diese Gruppe auch chemisch für zusammengehörig und nannte sie Hexonbasen oder Diaminosäuren. Heute wissen wir, daß dies nur für das Lysin, allenfalls noch das Arginin gilt, während das Histidin einer ganz anderen Reihe, nämlich den heterocyclischen Stoffen, zugehört. Trotz der wesentlich besseren Methodik ist auch heute noch nicht der gesamte Aufbau der Proteine aufgeklärt: man kommt bei Darstellung aller bekannten Spaltprodukte auf höchstens etwa 70%. Entweder also sind noch unbekannte Bausteine vorhanden, oder aber es wird bei den Trennungsmethoden ein erheblicher Teil weiter verändert und entzieht sich der Darstellung in reiner Form. So entstehen z. B. bei der Säurehydrolyse nicht unerhebliche Mengen brauner Substanzen, die mit den natürlichen Huminstoffen nahe verwandt sind. Sie entstehen aus Kohlehydraten durch Reaktion mit einigen Aminosäuren, vor allem Tyrosin und Tryptophan.

Immerhin haben diese Fortschritte uns nicht nur eine weit bessere Kenntnis des Aufbaues der Proteine gebracht, sondern die Darstellung und genaue Untersuchung einer so großen Reihe genau bestimmter Spaltprodukte gab die Möglichkeit, die Untersuchung der Proteine auch von der anderen Seite her anzugreifen, synthetische Methoden anzuwenden. Damit kommen wir auf die Erörterung der

3. Polypeptide.

Da die Aminosäuren, wie wir sahen, die einzigen wesentlichen Spaltprodukte der Proteine darstellen, so mußte man nun der Frage nähertreten, in welcher Weise denn diese letzten Spaltprodukte im Proteinmoleküle selbst aneinandergeheftet sind. Da nun die Aminosäuren zwei reaktionstüchtige Gruppen besitzen, nämlich die Aminogruppe NH_3 und die Carboxylgruppe COOH, so lag es nahe, anzunehmen, daß die Bindung in der Hauptsache darin bestehe, daß die Carboxylgruppe einer Aminosäure sich mit dem Aminorest einer anderen bindet.

Emil Fischer hat nun in großen Reihen von Arbeiten eine Anzahl von Verbindungen hergestellt, in denen diese chemische Bindung in der Tat realisiert ist. Er gewann nach verschiedenen Kondensationsmethoden Stoffe, die zwei oder mehr Aminosäuren eben in der genannten Art verknüpft enthalten.

Der einfachste Körper dieser Reihe ist das Glycylglycin von der Formel:



$$NH_2CH_2 \cdot CO \cdot NHCH_2COOH.$$

Dem völlig entsprechend konnte man nun Glycyltyrosin, Alanylleucin usw. darstellen. Weiter aber gelang es, diese Verknüpfung wiederholt anzuwenden, indem man z. B. in das Glycylglycin noch eine Aminosäure einfügte, wodurch z. B. Alanylglycylglycin entsteht. oder aber, indem man aus 2 Molekülen Glycylglycin ein Triglycylglycin zusammenfügte. Alle diese Körper nennt man mit dem Sammelnamen Polypeptide, und unterscheidet nach der Anzahl der in dem Komplex enthaltenen Aminosäuren Tri-, Tetra-, Penta- usw.

Peptide. So ist man durch mehrfaches Aneinanderkuppeln schon bis zu Komplexen gekommen, die nicht weniger als 18 Aminosäuren enthalten.

Nun hätten diese Arbeiten, abgesehen von ihrem rein chemischen Interesse, noch keinen entscheidenden Wert für die Konstitutionsermittelung der Proteine, wenn nicht folgende zwei Forderungen sich erfüllen ließen.

Erstens muß man bei diesem Aneinanderkuppeln von Aminosäuren zu Stoffen kommen, die mit den Proteinen resp. mit deren komplizierteren Derivaten wirkliche Ähnlichkeiten aufweisen. Wenn man auch nicht erhoffen durfte, daß diese höheren Polypeptide Eigenschaften der Proteine selbst aufweisen würden, daß man also darin schon ein synthetisches Eiweiß mit allen seinen zum Teil von der gewaltigen Molekülgröße abhängigen Eigenschaften gewonnen haben würde, so sollte man doch wenigstens die Haupteigenschaften derjenigen Körpergruppen darin wiedergespiegelt finden müssen, die man als noch komplexe Derivate der eigentlichen Proteine ansieht, der Albumosen und Peptone. Denn wenn in der Tat solche Komplexe von Aminosäuren in derselben Art der Kuppelung in den Proteinen enthalten sind, so müssen auch die komplizierteren Derivate noch solche Bindungen aufweisen.

Es ist nun in der Tat gelungen, Polypeptide darzustellen, die einige wesentliche Eigenschaften dieser Eiweißspaltprodukte aufweisen. Es sind vor allem drei: die Aussalzbarkeit durch Neutralsalze, ferner einige Farbenreaktionen, vor allem die Biuretreaktion, und endlich die Eigenschaft, durch peptonspaltende Fermente gespalten zu werden. Diese letztere ist die wichtigste, denn es hat sich herausgestellt, daß es außer den Proteinabkömmlingen, den Peptonen, sonst keinerlei chemische Stoffe gibt, die von diesen spezifischen Fermenten (des Pankreas, der Hefe usw.) gespalten werden. Während die Farbreaktionen und auch die Aussalzbarkeit von bestimmten chemischen Gruppierungen abhängig sind, die auch anderweitig vorkommen, ist also hierin ein wirkliches Unterscheidungsmerkmal gegeben, das die synthetischen

Polypeptide und die Eiweißspaltprodukte in eine und dieselbe Kategorie von chemischen Substanzen verweist.

Der Wert dieses „Gruppenreagens“ wird auch in keiner Weise dadurch vermindert, daß nun durchaus nicht etwa alle Polypeptide von Proteasen spaltbar sind. Im Gegenteil liefert die merkwürdig verfeinerte Spezifität dieser Erscheinung nur weitere Belege für ihre grundlegende Wichtigkeit. Es werden nämlich zunächst überhaupt nur solche Polypeptide gespalten, die von den natürlich vorkommenden, also in letzter Linie dem Eiweiß angehörigen Aminosäuren gebildet werden. Aminosäuren, die im Eiweiß fehlen, können also nicht zu „peptonähnlichen“ Komplexen aufgebaut werden, und zwar nicht nur die in ihrer Konstitution abweichenden, sondern sogar die nur in der sterischen Konfiguration abweichenden, also die optischen Antipoden der natürlich vorkommenden. So gibt l-Leucin Polypeptide, die spaltbar sind, d-Leucin nicht, usw. Abgesehen vom Glycin sind nun alle natürlichen Aminosäuren optisch aktiv, und zwar immer nur in einer Form, und nur diese gibt Polypeptide, die von Peptasen aufzuspalten sind. Es gewinnt dadurch gerade die größte Wahrscheinlichkeit, daß es eben diese gegen Proteasen empfindlichen Komplexe sind, aus denen sich das Proteinmolekül aufbaut. Daß es nicht gerade das Ferment des Pankreas sein muß, das die Polypeptide aufspaltet, sondern daß es eine ganze Reihe von Polypeptiden gibt, die nicht von diesem Ferment, sondern nur von einigen anderen Peptasen (der Hefe und auch des Darmes und der Gewebe) gespalten werden, ist für diese Frage ganz irrelevant, so wichtig diese Beobachtung für die biologische Bedeutung der Proteine sein mag. Denn welche Peptasen die Polypeptide aufspalten, ist ja für die grundlegende Erkenntnis gänzlich unwichtig, daß es eben nur zwei Gruppen von chemischen Körpern gibt, die überhaupt gegen Peptasen empfindlich sind, nämlich die Proteinabkömmlinge auf der einen Seite und die aus natürlichen, optisch aktiven Aminosäuren hergestellten Polypeptide auf der anderen Seite.

Damit gewinnt es die größte Wahrscheinlichkeit, daß diese Polypeptide in irgendwelchen Bindungen im Protein vorkommen, und wenn nun eine Hydrolyse eintritt, sei es durch Säuren oder durch Fermente, so zerfallen sie weiter eben in ihre einfachsten Bruckstücke, die Aminosäuren selbst. Da Eiweiß im Körper durch Fermente völlig aufgespalten wird, so können darin keine Komplexe vorhanden sein, die gegen diese Fermente resistent sind.

War also damit ein Wahrscheinlichkeitsbeweis geliefert, daß tatsächlich polypeptidähnliche Bindungen im Proteinmolekül präformiert sind, so mußte doch das zweite Postulat erfüllt werden: solche Stoffe mußten bei der Hydrolyse der Proteine selbst aufgefunden werden. Da sie bei energischer Hydrolyse weiter zerfallen, so mußte man versuchen, durch schonendere Eingriffe solche Zwischenstufen zu fassen. Es ist nun in der Tat schon mehrfach gelungen, sowohl bei der Fermenthydrolyse als auch bei vorsichtiger Spaltung mit Säuren, Polypeptide aus dem Proteinmolekül zu isolieren, die mit synthetisch hergestellten völlig identisch sind. Damit ist nun der Beweis restlos geliefert, daß tatsächlich die Konstitution der Proteine im wesentlichen so beschaffen ist, daß sie aus polypeptidartig zusammengekuppelten Aminosäuren bestehen. Im wesentlichen, denn alle Forscher auf diesem Gebiete sind sich darüber einig, daß andere unbekannte Bindungen daneben noch vorkommen können.

Vor allen Dingen ist aber durch diese Ergebnisse der Aufspaltung noch absolut nichts darüber ausgesagt, wie denn nunmehr die verschiedenen Polypeptidkomplexe unter sich wieder zum genuinen Eiweißkörper gebunden sind. Es ist nämlich als ausgeschlossen zu betrachten, einen genuinen Eiweißkörper selbst etwa als eine, wenn auch noch so lange Kette von polypeptidähnlich zusammengekuppelten Aminosäuren zu betrachten. Dafür sprechen außer rein chemischen Gründen (wie z. B. einer viel zu großen Anzahl von Karboxylgruppen usw.) auch andere, wie z. B. das Verhalten gegen die verschiedenen Fermente, namentlich gegen das Pepsin. Da das Pepsin kein einziges der bisher bekannten Polypeptide angreift, Eiweißkörper aber leicht zu anscheinend einfachen Polypeptidkomplexen aufspaltet, so muß wohl der Angriffspunkt der Pepsinwirkung anders beschaffen sein, als die ein-

fache Polypeptidbindung. Wie aber diese Bindung der einzelnen Polypeptidkomplexe beschaffen ist, darüber wissen wir noch nichts. *Abderhalden* hat die plausible Vermutung ausgesprochen, daß wohl an den Oxysäuren Äther- oder esterartige Bindungen zwischen den einzelnen Polypeptidkomplexen vorkommen können.

Außer genau bekannten, vorher synthetisch erhaltenen Polypeptiden hat man weiterhin noch einige Zwischenstufen bei der Hydrolyse erhalten, die noch nicht genau erforscht sind, bei der Hydrolyse aber auch Aminosäuren liefern. Es sind dies neben einigen, die wahrscheinlich auch einfachere, nur eben noch nicht genau identifizierte Polypeptide sind, einige anscheinend einheitliche, aber etwas kompliziertere Gebilde, die aus mehreren Aminosäuren bestehen und die *Siegfried* als Kyrine bezeichnet hat. Sie entstehen bei der Säurehydrolyse von Kasein usw. Sie bilden den Übergang zu den sog. Peptonen, die in der älteren Eiweißchemie eine so große Rolle spielten.

4. Albumosen und Peptone.

Unter diesem Namen faßte man ein Menschenalter hindurch eine Reihe von Stoffen zusammen, die eigentlich als Gruppe nur dadurch charakterisiert war, daß sie von Proteinen stammten, keine echten Proteine mehr darstellten, aber auch keine letzten Abbauprodukte. Obwohl man ähnliche Körper auch bei vorsichtiger Behandlung von Proteinen mit verdünnten Säuren usw. erhalten konnte, blieben die klassischen Vertreter dieser Gruppe immer diejenigen Stoffe, die man durch Pepsinwirkung aus den Eiweißkörpern erhalten konnte.

Man stellte sich die Sache so vor, daß diese Körper noch hochmolekulare Abbauprodukte der Proteine seien, und zwar sollten die Peptone weiter abgebaut sein als die Albumosen. Als Unterscheidungsmerkmal gegen die Proteine selbst diente der Verlust einiger wesentlicher Eigenschaften, vor allem der auf den kolloiden Zustand bezüglichen, z. B. der Koagulation durch Hitze, ferner das fast konstante Fehlen des Schwefels. Die Trennung von Albumosen und Peptonen wiederum basierte auf der Unfähigkeit der letzteren, mit Ammonsulfat resp. Zinksulfat ausgesalzen zu werden.

Man hat sich dann, namentlich nach dem Vorgange von *Kühne*, eine unendliche Mühe gegeben, über die Konstitution dieser Körper Licht zu bringen, und hat

durch ziemlich willkürliche Trennungsmethoden mehrere verschiedene Gruppen gesondert und einzelne Glieder angeblich isoliert.

In neuerer Zeit neigt man auf Grund der Erkenntnis der Polypeptide allgemein dazu, diese ganze Art der Betrachtung der Albumosen und Peptone aufzugeben. Wenn man Proteine einer Spaltung unterwirft, die nicht völlig zu den Endprodukten führt, so bleiben eben polypeptidähnliche Komplexe verschiedenster Art in den Gemischen übrig. Diese sind nun außerordentlich schwer zu entwirren, weil diese Körper zum großen Teil sehr ähnliche Lösungs- und Abscheidungsbedingungen aufweisen. Wir dürfen also annehmen, daß alles das, was man so lange als Albumosen und Peptone untersucht hat, nichts weiter ist, als unentwirrte Gemische der verschiedensten Polypeptide und noch unbekannter Stoffe. Damit ist aber durchaus nicht gesagt, daß man nun aus diesen Gemischen gar nichts Bestimmtes herausbekommen kann. Wir haben ja schon erwähnt, daß man in einigen Fällen ganz genau bekannte Polypeptide, sowie die Kyrine hat isolieren können. Aber auch darüber hinaus hat man höhere Komplexe darstellen können, die bis zu einem ziemlich hohen Grade die Charaktere chemischer Einheitlichkeit darbieten, und man als Peptone im modernen Sinne bezeichnen kann (*Siegfried*). Es sind dies Stoffe, die bei der Pepsinverdauung und auch bei der Trypsinverdauung entstehen, verschiedene Aminosäuren enthalten und zum Teil gegen Trypsin resistent sind („Antipeptone", s. unten).

Aber das sind Einzelheiten, Stoffe, die nur in relativ kleiner Menge in den Gemischen enthalten sind. Der alte Begriff dagegen faßte die Gesamtheit der Spaltprodukte als aus nur wenigen Stoffen bestehend auf, die man zu unterscheiden versuchte. Und dieser alte chemische Begriff der Albumosen und Peptone ist demnach nicht mehr aufrechtzuerhalten.

Der Begriff der Albumosen und Peptone ist für uns chemisch ein Sammelbegriff ungeklärter Einzelheiten, auch dann, wenn man noch mehr ganz bestimmte Einzelstoffe wird isolieren können. Wert hat der Begriff

eigentlich nur noch als ein physiologischer, als Inbegriff aller der Stoffe, die bei der Verdauung im Magen entstehen und dann weiterer Verarbeitung im Darm unterliegen. Diese soll man als Peptone bezeichnen; dagegen ist die Bezeichnung Albumosen ganz zu entbehren.

So sei denn eigentlich nur aus historischen Gründen, und weil die Namen noch vielfach gebraucht werden, das Allerwesentlichste über diese Gruppen angeführt. Aus den Gemischen der peptischen Verdauung fällte man, wie gesagt, zunächst durch Ammonsulfat die Albumosen oder, allgemeiner, Proteosen, unter denen man ja nach der Herkunft die eigentlichen Albumosen, Globulinosen, Kaseosen usw. unterschied. Bei diesen trennte man weiter durch verschiedene Fällungsreaktionen die Protalbumose, die Heteroalbumose und die Deuteroalbumose und glaubte, daß die ersten beiden primäre, die Deuteroalbumose ein tieferes Spaltprodukt der Proteine seien, was sich aber bald als irrtümlich herausstellte. Später gab man sich weiter Mühe, innerhalb dieser Hauptgruppen weiter zu teilen, so daß schließlich eine Unmenge durch willkürliche Salzfällungen unterschiedene Albumosen existierten. Daneben aber lief eine ganz andere Einteilung, nach der das ganze Proteinmolekül in 2 Albumosen, eine Hemi- und eine Antialbumose, zerfallen sollte, die dann weiterhin in Hemipepton resp. Antipepton übergehen sollten. Was aus dem Verdauungsgemisch nicht durch Ammonsulfat sich ausschied, aber noch die Biuretreaktion gab, war Pepton und galt als ziemlich tief abgebautes Eiweiß. Da unterschied man dann Hemipepton mit charakteristischem Tyrosingehalt, das gegen Trypsin empfindlich sei, und Antipepton mit charakteristischem Glykokollgehalt, das gegen Trypsin fest sei. Alle diese Unterscheidungen haben sich nicht halten lassen aus eben dem Grunde, weil weder der Begriff der Albumosen noch der der Peptone irgendwie chemisch zu fassen war. Übrig bleibt davon nur die allerdings wichtige Tatsache, daß die Tyrosin enthaltenden Polypeptide in der Tat besonders leicht durch Trypsin spaltbar sind, so daß sich bei diesem Abbau sehr schnell Tyrosin abscheidet. Wir wollen uns also mit diesen aphoristischen Daten begnügen.

An die Peptone kann man eine kleine Gruppe von Substanzen anschließen, die man im Harn und im Fleischextrakt aufgefunden hat. Es sind augenscheinlich Komplexe polypeptidähnlicher Natur, da sie sehr reich an freien Aminogruppen sind.

Oxyproteinsäure ist ein Bestandteil des normalen Harns. Sie macht etwa 5% des Stickstoffs aus. Sie ist noch nicht rein erhalten worden und vermutlich nicht einheitlich. Bei der Hydrolyse liefert sie große Mengen Glykokoll neben anderen Aminosäuren (Arginin, Cystin). Tyrosin und die basischen

Gruppen fehlen. Ähnlich unbestimmter Natur sind Uroprotsäure und Uroferrinsäure.

Ein Bestandteil der Muskeln resp. des Fleischextraktes ist die **Fleischsäure,** die ebenfalls peptonähnlicher Natur ist. Gibt die Biuretreaktion. Als Spaltprodukte fand man Lysin, Arginin und Leucin. Einem phosphorhaltigen Derivat, der Phosphorfleischsäure (Nukleon) in Muskeln, Milch usw., scheint ein chemisch einheitlicher Charakter nicht zuzukommen.

V. Die Physiologie der Proteine.

Die Eiweißkörper spielen im Stoffwechsel aller Lebewesen eine entscheidend wichtige Rolle.

Man kann es ohne Einschränkung aussprechen, daß es keine lebende Zelle gibt, die nicht Eiweiß enthielte.

So ist man denn vielfach zu der Ansicht gelangt, als wäre das Eiweiß der Zelle, das „lebende Eiweiß“, mit dem Protoplasma zu identifizieren.

In dieser Form ist das aber nicht richtig. Wohl bilden die Eiweißsubstanzen einen sehr großen und sehr wichtigen Teil des Protoplasma, aber außer ihnen treten noch andere Stoffe in Funktion, auf die wir schon mehrfach hingewiesen haben: vor allem die Kohlehydrate, die Lipoide und in den Zellkernen die Nukleinsäuren.

Ob man überhaupt berechtigt ist, vom Protoplasma als einem chemischen Begriff zu sprechen, ist eine alte, aber kaum zu entscheidende Frage. Wie wir mehrfach, so S. 143 hervorgehoben haben, liegt es in den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Proteine begründet, daß sie äußerst leicht lockere Adsorptionsverbindungen mit anderen Stoffen eingehen, die dann wirkliche chemische Verbindungen vortäuschen können. Diese Verbindungen mit Lipoiden usw. sind es wohl im wesentlichen, welche die Eigenschaften der Zelle bedingen. Von ihnen und von den allgemeinen Kolloideigenschaften der Proteine hängen die Formverhältnisse der Zelle, die Durchlässigkeit ihrer Wand für Salze und Nährstoffe, der Austausch zwischen den Zellen und den sie umspülenden Flüssigkeiten ab: kurz alle diejenigen äußeren Bedingungen, die ausschlaggebend sind für die eigent-

lichen chemischen Umwandlungen in der Zellsubstanz selbst, die wir als Stoffwechsel der Zelle zusammenfassen.

Von allen diesen so eminent wichtigen Umwandlungen wissen wir noch wenig; wir können gelegentlich einen Einblick in das Getriebe tun, einzelne Phasen festhalten, aber ein zusammenhängendes Bild zu geben, sind unsere Kenntnisse auch entfernt noch nicht imstande.

So wissen wir z. B. auch die grundlegende Frage nicht zu beantworten, ob zwischen lebendem und totem Eiweiß wirkliche chemische Unterschiede sind. Lebendes Eiweiß können wir eben nicht untersuchen, denn sobald wir es zur Prüfung bekommen, ist es tot; und ob dabei auch noch andere Änderungen der chemischen Struktur vorkommen als die gelegentlich zu beobachtenden Änderungen des kolloiden Zustandes, Gerinnungen usw., ist eben nicht zu entscheiden, und die vielfachen spekulativen Versuche haben uns nicht weitergebracht.

Diese ganz aphoristischen Hinweise auf ein Problem, dessen gewaltige Schwierigkeiten eine kurze Behandlung im Rahmen dieses Buches verbieten, lassen aber jedenfalls das eine erkennen, daß die Eiweißkörper eine unentbehrliche Rolle bei allen Lebensfunktionen spielen, und daß deshalb die Frage nach ihrer Bildung und ihrem Verhalten im Stoffwechsel zu den wichtigsten Problemen der Physiologie gehört.

Die eigentliche Entstehung der Eiweiße müssen wir in der Hauptsache in den Stoffwechsel der Pflanzen (auch der niederen) verlegen; wenigstens insofern, als ihnen die Bildung der wichtigen Spaltprodukte der Proteine, der Aminosäuren, fast allein zukommt.

Zwar ergeben neuere Arbeiten, daß auch der tierischen Zelle die Fähigkeit zukommt, Ammoniak an Kohlenstoffketten zu Aminosäuren zu binden. Aber das beschränkt sich allem Anscheine nach darauf, daß die Desaminierung der Aminosäuren eine bis zu einem gewissen Grade reversible Reaktion ist, daß also sozusagen das NH_3 in statu nascendi wieder verwertet werden kann. Dies ist durch Durchblutungsversuche mit aromatischen Säuren festgestellt. Aber eine nennenswerte Neubildung von Aminosäuren aus künstlich zugeführten Ammoniaksalzen ist nicht mit Sicherheit fest-

zustellen. Jedenfalls spielt eine Synthese von Aminosäuren im tierischen Stoffwechsel, wenn überhaupt vorhanden, nur eine sehr geringe Rolle.

Die zweite Phase, den Aufbau von eigentlichen Eiweißkörpern aus den Aminosäuren, müssen wir auch dem tierischen Organismus in vollem Maße zuerkennen. Es ist, besonders von *Abderhalden,* zur Evidenz nachgewiesen, daß das Tier imstande ist, aus einem Gemisch von Aminosäuren, wenn es nur alle zur Eiweißbildung nötigen Komponenten enthält, sein Körpereiweiß aufzubauen. So ist denn alles tierische Eiweiß aus Pflanzeneiweiß umgebildet.

Das Material für die pflanzliche Synthese sind in erster Linie die Oxyaldehyde, sowohl die niederen (Glykolaldehyd, Glycerinaldehyd) als auch die eigentlichen Zucker. So ist z. B. die Synthese von Glykokoll auf dem Wege denkbar, daß sich NH_3 an $CH_2OH \cdot CHO$ zu Aminoacetaldehyd $CH_2 \langle {NH_2 \atop CHO}$ anlagert, und dieser nach der *Cannizaro*schen Reaktion (S. 244). Glykokoll ergibt, oder daß sich NH_3 direkt mit Glykolsäure umsetzt. Aus den Zuckern bilden sich wohl erst durch Anlagerung von Ammoniak die Aminozucker (S. 81), die dann in Aminosäuren übergehen. Eine andere Stickstoffassimilation in der Pflanze geht vielleicht von der primären Bildung von Blausäure HCN aus, die sich an Aldehyde anlagern soll. In ganz analogen Prozessen können die einfacheren stickstoffhaltigen Basen entstehen (z. B. Cholin, Aminoäthylalkohol) und daraus Aminosäuren*).

Nehmen wir also das vegetabile Eiweiß in der Nahrung als gegeben an, so haben wir nun seine Umwandlungen nach der Aufnahme in den Tierkörper zu verfolgen, wobei ein für allemal gesagt sein soll, daß sich das tierische Eiweiß in der Nahrung, das vorher einmal aus Pflanzeneiweiß entstanden ist, in großen Zügen

*) Die Aminosäuren können umgekehrt leicht zu Aminoaldehyden reduziert werden (*Neuberg*). Diese sehr reaktionsfähigen Verbindungen zeigen uns den Weg zur Bildung der heterocyclischen Ringkörper (Alkaloide usw.) (s. a. S. 84).

ganz genau so verhält. Wir sprechen also nur noch von Eiweiß ganz im allgemeinen.

Der erste Akt der Umwandlung ist die Verdauung. Da der Organismus nur gelöste und keine Kennzeichen ihrer artfremden Herkunft mehr aufweisende Stoffe in seinen Säften brauchen kann, so wird zunächst im Magendarmkanal die Aufschließung der Eiweiße der Nahrung vorgenommen.

Ohne an dieser Stelle auf irgendwelche Einzelheiten einzugehen (s. bei Verdauung), sei nur folgendes festgestellt: die Eiweiße der Nahrung werden gelöst; was sich nicht auflöst, wird als unbrauchbare Schlacke durch den Kot entfernt. Das Gelöste wird von den Darmepithelien aufgenommen, resorbiert. Da treten nun aber schon wichtige Differenzierungen auf: ein Teil der Proteine wird in einfach gelöstem Zustande oder ganz unwesentlich verändert aufgenommen *). Wie groß dieser Anteil ist, wissen wir nicht, er schwankt sicher auch mit den Bedingungen. (Menge des Eiweiß, Stärke der Fermente u. a.) Er ist aber sicher in der Norm nur wenig bedeutend. Der Rest wird von den Fermenten des Darmkanales, dem Pepsin, Trypsin und Erepsin, tiefer gespalten. Und auch hier müssen wir wieder unterscheiden, ob die Spaltung nur bis zu Polypeptidgemischen, den sogenannten Albumosen und Peptonen, geht, oder ob eine energische Spaltung aus dem Eiweiß die letzten Spaltprodukte, die Aminosäuren selbst, in Freiheit setzt. Beides kommt höchstwahrscheinlich vor, Aminosäuren entstehen sicher, aber wie groß der Anteil beider ist, können wir wieder nicht bestimmen.

Wahrscheinlich ist der größte Teil in freie Aminosäuren gespalten. Jedenfalls kann man Aminosäuren im Blute nachweisen. Es ergießt sich also durch die Darmwand hindurch ein Gemisch von Aminosäuren (frei oder noch zum Teil verkettet) in

*) Dieses „körperfremde Eiweiß“ in der Blutbahn läßt sich bisweilen direkt durch die Präcipitinreaktion nachweisen. Was aus ihm wird, ist schwer zu sagen. Wahrscheinlich wird es schon im Blute selbst durch dort nachgewiesene Proteasen abgebaut.

die Blutbahn. Aus diesem Vorrat hat nun der Körper seinen Eiweißstoffwechsel zu bestreiten.

Nach einer bisher vielfach angenommenen Ansicht erfolgt innerhalb der Darmwand eine neue Synthese. Es bildet sich aus den aufgenommenen Bausteinen ein neues Eiweiß, das sogenannte „allgemeine Körpereiweiß", das als Substrat aller weiteren Umsetzungen im Stoffwechsel anzusehen ist.

Jedoch wird diese Ansicht heute auch von ihren früheren Vorkämpfern (*Abderhalden*) nicht mehr energisch vertreten und ist hier nur deswegen erwähnt, weil sie eine Zeitlang eine große Rolle gespielt hat.

Mit viel größerer Wahrscheinlichkeit können wir damit rechnen, daß das Blut selbst noch die Aminosäuren ebenso enthält, wie sie zur Resorption gekommen sind.

Im übrigen braucht es kaum einer Erwähnung, daß alle diese Hypothesen mehr quantitativ als qualitativ von einander abweichen. Denn unter allen Umständen findet ein gewisses Maß von Synthese der resorbierten Aminosäuren zu genuinem Eiweiß auch in der Darmwand statt. Erstens einmal hat die Darmwand ihren Eigenstoffwechsel, der unbedingt auf diesem Wege gedeckt werden muß, und zweitens wird man wohl schwerlich fehlgehen, wenn man annimmt, daß die spezifischen Eiweißkörper des Blutplasmas selbst, also die Albumine und Globuline, schon in der Darmwand hergestellt werden. Daß die Blutproteine durchaus anderer Natur sind, als die der Organe, ist zweifellos, und so ist es denn sehr unwahrscheinlich, daß sie in irgendeinem Organ hergestellt werden. Dann ist es aber auch andererseits nicht auszuschließen, daß auch die Blutproteine selbst wiederum gelegentlich oder auch in der Norm in irgendeinem uns gänzlich unbekannten quantitativen Ausmaß zum Stoffwechsel der Organe herangezogen werden. Alle diese Fragen hängen eng mit dem sogenannten endogenen Eiweißersatz zusammen und werden im Kapitel Stoffwechsel näher beleuchtet werden.

Dieses Gemisch von Eiweißabbauprodukten hat nun zu allererst die Aufgabe, den Bestand des Körpers an Eiweiß zu ergänzen. Bei allen Stoffwechselvorgängen geht Eiweiß zu Verlust. Einerseits werden die Zellen selbst bei den lebhaften chemischen Vorgängen, die sich in ihrem Protoplasma abspielen, in Anspruch genommen. Ob sie nach Vollendung ihres Dienstes absterben und neue Zellen geschaffen werden müssen (wie dies ja unter bestimmten physiologischen Bedingungen, so beim Wachstum und bei Regenerationen, sowie dei ber dauernden Neubildung von roten Blutkörpern,

ohne Zweifel geschieht), oder ob sie nur ihr Eiweiß erneuern, ist prinzipiell ohne Belang: jedenfalls geht dauernd Zelleiweiß zugrunde und muß ersetzt werden. Außerdem aber gibt der Körper ständig Eiweiß nach außen ab, in Haaren, Hautschuppen, Darmsekreten, Schleim, Galle usw. Auch diese Eiweißstoffe werden natürlich auf Kosten lebenden Zelleiweißes gebildet. Alle diese Verluste zusammen bezeichnet man nach *Rubner* als **„Abnutzungsquote“.** (Näheres s. bei Stoffwechsel.)

Um alle diese Anforderungen zu decken, wird also der Vorrat des Blutes in Anspruch genommen, der sich seinerseits aus der Resorption vom Darm her ergänzt. Die Eiweißbausteine des Blutes werden also von den Zellen aufgenommen, und nach Quantität und Qualität die gerade nötigen zum Aufbau des spezifischen Zelleiweißes (Assimilation) benutzt. Dabei müssen stets Reste von unverwendbaren Baustoffen übrigbleiben, die entweder an anderer Stelle zum Aufbau dienlich sein können oder aber überhaupt nicht benutzt werden und dann dem weiteren Abbau unterliegen. Weitere Umwandlungen müssen aber erfolgen, wenn sich nun aus dem eigentlichen (lebenden) Zelleiweiß andere Proteine bilden sollen, also z. B. Sekreteiweiße oder Gerüsteiweiße usw., die zur Deckung der Abnutzung bestimmt sind. Diese Wandlungen müssen auf jeden Fall mit einer teilweisen Spaltung einhergehen, weil der Gehalt der einzelnen Eiweiße an Bausteinen ein zu verschiedener ist, besonders wenn, wie in Sekreten, Haaren usw., ganz bestimmte Proteine auftreten.

Wie weit diese Spaltung geht, ist kaum zu sagen; es ist aber nicht unwahrscheinlich, daß zum mindesten ein Teil noch einmal völlig bis zu den Aminosäuren aufgespalten wird. Dies geschieht mit Hilfe der eiweißspaltenden Zellfermente, der Endoproteasen. Dann baut sich die Zelle aus den passenden Bruchstücken das benötigte Eiweiß wieder zusammen. Da sie dazu nur einen Teil der Bruchstücke verwenden kann, so muß eine größere Menge Eiweiß gespalten werden, als nachher wieder aufgebaut wird; ein Teil der

entstandenen Aminosäuren bleibt wiederum frei, geht in die Blutbahn über und unterliegt dem weiteren Abbau. In diesen wird auch der ganze Rest der aufgenommenen Eiweißbausteine hineingezogen, der überhaupt nicht zu lebendem Eiweiß aufgebaut worden ist. Denn ein Aufbau von Eiweiß irgendwie anderer Art als spezifischen lebenden Zelleiweißes, sozusagen auf Vorrat, findet nicht statt: allgemeine Eiweißreserven legt der Organismus im Gegensatz zu denen von Fetten und Kohlehydraten nicht an; auch der Eiweißbestand des Blutes bleibt nahezu unverändert: was nicht primär zu Zelleiweiß wird, wird abgebaut.

Wie sich dieser Abbau der überschüssigen Eiweißbausteine vollzieht, darüber haben wir eine im allgemeinen gesicherte Vorstellung, wenn auch Einzelheiten noch unaufgeklärt sind. Der erste Akt ist sicher eine völlige Aufspaltung bis zu den Aminosäuren. Diese sind jedenfalls das erste Substrat weiterer Veränderungen, ob sie nun schon bei der ersten Assimilation als unverwendbar übrigbleiben, oder bei den sekundären Umbauten aus lebendem Eiweiß entstehen und nicht wieder verwendbar sind.

Der zweite Akt ist bei einem sehr großen Teil die Abspaltung der Aminogruppe, die **Desaminierung.** Sie erfolgt wahrscheinlich ebenfalls durch Organfermente, von denen wir noch äußerst wenig wissen.

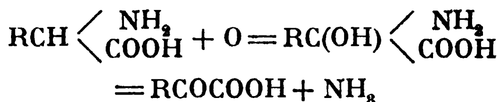
Angaben, daß die Desaminierung durch freie Fermente eintreten solle, sind als fasch erkannt worden; es lag Täuschung durch Bakterien vor. Neuerdings ist die Frage durch das Studium der Tyrosinase (S. 246) wieder akut geworden. Dieses Ferment soll tatsächlich desaminieren; aber die Ergebnisse sind noch nicht sichergestellt.

Im Tierversuch zeigt sich jedenfalls, daß die Leber aus Aminosäuren bei der Durchströmung Harnstoff bildet; also desaminiert (aus Tyrosin und Cystin angeblich nicht).

Bei dieser Desaminierung erfolgt nicht oder nicht immer eine glatte Abspaltung von NH_3, sondern gleichzeitig eine geringe Oxydation mit Bildung einer Keton-

säure. Doch kommt auch die einfache Desaminierung vor, so entsteht aus Alanin (S. 15) im Stoffwechsel Milchsäure.

Die oxydative Desaminierung verläuft wahrscheinlich in folgender Weise:



$$RCH\langle{}^{NH_2}_{COOH} + O = RC(OH)\langle{}^{NH_2}_{COOH}$$

$$= RCOCOOH + NH_3$$

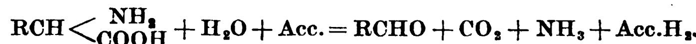
Das Schicksal der beiden Spaltprodukte ist nun ein verschiedenes. Das Ammoniak muß als giftig möglichst schnell aus dem Körper entfernt werden. Dies geschieht durch in der Leber erfolgende Synthese zu Harnstoff, der also in diesem Sinne das leicht erkennbare letzte Umsatzprodukt der Eiweißkörper darstellt. In dieser Form erscheint fast der gesamte Stickstoff der abgebauten Eiweißkörper im Harn.

Die stickstofffreien offenen Ketten unterliegen nun im wesentlichen denselben Veränderungen, wie andere stickstofffreie Kohlenstoffketten auch, also etwa wie die Fettsäuren und Kohlehydrate.

Nimmt man die Ketonsäure als Ausgangspunkt, so entsteht wahrscheinlich erst durch Carboxylasewirkung der nächstniedere Aldehyd (S. 71),

$RCO \cdot COOH = RCHO + CO_2$, der dann event. in die Säure RCOOH übergehen kann usw.

Denselben Aldehyd aber erhält man, wenn die Desaminierung etwa wie bei der angeblichen Tyrosinasewirkung (S. 246) als Oxydoreduktion nach dem Schema der *Strecker*schen Reaktion verlaufen sollte, wenn ein Acceptor für H_2 vorhanden ist.



$$RCH\langle{}^{NH_2}_{COOH} + H_2O + Acc. = RCHO + CO_2 + NH_3 + Acc.H_2.$$

Mögen diese Prozesse in dieser Art oder ähnlich verlaufen; jedenfalls finden wir diese anscheinend ersten Stufen des Abbaus, das Auftreten von Ketonsäuren oder Ketoaldehyden, auch beim Abbau der Zucker und mit großer Wahrscheinlichkeit auch der Fettsäuren wieder (S. 40), so daß im großen und ganzen der Weg des Abbaus aller stickstofffreien Körperstoffe ein ähnlicher zu sein scheint, doch sind die Einzelheiten noch zu dürftig bekannt.

Von dem Schicksal der zyklischen Bausteine des

Eiweiß, von der schließlichen Aufspaltung der Ringe und Bildung offener stickstofffreier Ketten wissen wir äußerst wenig. Benzol selbst geht im Tierkörper in Mukonsäure

$$\begin{array}{l} CH{:}CH\cdot COOH \\ | \\ CH{:}CH.COOH \end{array}$$

über, (*Jaffe*). Es entstehen aber nur sehr geringe Mengen. Der Weg des Abbaus von Tyrosin und Phenylalanin geht denn auch wahrscheinlich, wenigstens zum Teil, über Homogentisinsäure (S. 94) zu Acetessigsäure. Der Abbauweg der heterocyclischen Kerne ist unbekannt.

Jedenfalls erklärt diese Parallelsetzung von desaminierten Eiweißresten mit den Ketten der Fettsäuren usw. ohne weiteres die Tatsache, daß sich aus Eiweißnahrung im Körper Fette und Kohlehydrate bilden können.

Sie erklärt aber noch weitere alte Rätsel der Eiweißphysiologie. So vor allem die altbekannte Luxuskonsumption des Eiweißes, die Tatsache, daß von allem zugeführten Eiweiß, mag die Menge so groß sein wie immer, binnen wenigen Tagen der gesamte Stickstoff als Harnstoff im Harn wiedererscheint. Das wurde so gedeutet, als ob das gesamte Eiweiß tatsächlich verbrannt würde. Aber das ist eben ein Trugschluß. Nicht für den Totalumsatz der Proteïne ist der Harnstoff das Maß, sondern nur für den Umfang der Desaminierung. In der Tat wird die gesamte überschüssige Eiweißmenge desaminiert, ihr Stickstoff erscheint dann im Harn; aber die Kohlenstoffkomponente braucht darum noch durchaus nicht verbrannt zu sein, sie kann als Fett oder Glykogen abgelagert sein. So ist denn also der Harnstoff tatsächlich nicht mehr ohne weiteres als Maß des Eiweißumsatzes anzusehen.

Allerdings scheint dabei eine Einschränkung nötig zu sein. Gewisse Anzeichen sprechen dafür, daß die stickstofffreien Eiweißreste schneller und leichter im Stoffwechsel verbrennen als Fette. Wenn sich das so verhält, wäre doch der Harnstoff wenigstens ein ungefähres Maß des wirklichen Eiweißumsatzes, da entsprechend der Desaminierung doch stets ein großer Teil der stickstofffreien Bruchstücke schnell verbrennen würde. Das kann aber nur bis zu einer Grenze der Fall sein: wenn nämlich die Zufuhr solcher Bruchstücke nicht den energetischen Bedarf überschreitet. Wenn der Körper diese Mengen bei sehr großer Eiweißzufuhr nicht zu verbrauchen imstande ist, dann werden sie doch als Glykogen und Fett thesauriert, dann gilt der trotzdem ausgeschiedene Stickstoff nicht mehr als Maß des wirklich verbrannten Eiweißes. Siehe dazu ferner im zweiten Hauptteil beim Kapitel Stoffwechsel.

Um es kurz zusammenzufassen: der Körper braucht unbedingt eine gewisse Menge Eiweiß,

soll nicht sein Bestand verarmen. Dieses zur Deckung der Abnutzungsquote bestimmte Quantum ist also das theoretische **Eiweißminimum.** In Wirklichkeit ist dies eine stark schwankende, unbestimmbare Größe, weil der Organismus eine weitgehende Anpassungsfähigkeit an die Verhältnisse der Zufuhr aufweist.

Von allem diesen Betrag übersteigenden Eiweiß der Zufuhr sowie von allem eben bei den Abnutzungsvorgängen aufgespaltenen Eiweiß wird die Aminogruppe abgespalten und als Harnstoff entfernt. Der stickstofffreie Rest wird genau wie andere stickstofffreie Ketten zum Zwecke der Energielieferung total verbrannt resp. bei Überschuß als Glykogen angesetzt.

Es muß noch erwähnt werden, daß diese Darstellung nur den Hauptweg des Eiweißabbaus skizziert hat. In Wirklichkeit geht nicht alles Eiweiß diesen Weg. Ein nicht unbedeutender Teil des Eiweißes entgeht überhaupt dem energischen Abbau: wir haben ja schon gesehen, daß sich unter der Abnutzungsquote auch Eiweißquanten befinden, die als solche, als Proteine, in Haaren, Galle, Schleim usw. vom Körper abgegeben werden.

Auch die Genitalprodukte entfernen, wenn auch nur zeitweise, Eiweiß aus dem Körper. Ferner finden sich im Harn auch ganz normalerweise Substanzen, die noch komplexer Natur sind, die sog. Oxyproteinsäuren (S. 174). Meist enthält der Harn auch Spuren wirklichen Eiweißes.

Andererseits entgehen im normalen Stoffwechsel ganz erhebliche Mengen Aminosäuren der Desaminierung. Wir haben schon gesehen, daß ein Teil des Harnstoffes nicht aus Ammoniak gebildet wird, sondern direkt durch Spaltung des Arginins (S. 26). Glykokoll findet sich auch im normalen Harn; im Stoffwechsel der Herbivoren treten sehr erhebliche Mengen Glykokoll in Form der Hippursäure auf, so erhebliche, daß man eine Umbildung anderer Aminosäuren zu Glykokoll annehmen muß, eventuell durch synthetische Anlagerung von NH_3 an Essigsäure.

Endlich entgehen gewisse Aminosäuren der primären Desaminierung und werden zunächst wenigstens unter

bestimmten Umformungen nicht weiter abgebaut. Es bilden sich aus ihnen notwendige Körperstoffe, wie z. B. das Adrenalin (S. 92), ferner die Blutfarbstoffe, sowie wohl auch einige Fermente, wenn wir auch darüber nichts Sicheres wissen.

Bei einigen weiteren wichtigen Körperstoffen ist überhaupt die Frage nicht entschieden, ob sie aus Proteinen im Stoffwechsel entstehen. Dies gilt z. B. für das *Kreatin*, jenen spezifischen Muskelbestandteil, sowie das Kreatinin (S. 30). Es gilt auch für die Bausteine der *Nukleinsäuren*, die Pyrimidine und Purine, stickstoffhaltige Ringe, die vielleicht aus Aminosäuren irgendwie umgeformt werden. Daß sie im Körper neu gebildet werden können, ist sicher, aber es wäre möglich, daß sie eher aus Kohlehydraten durch Anlagerung des Stickstoffes entstehen, der seinerseits allerdings fast immer dem Eiweiß entstammen muß. Auch für das Cholin, die Base des Lecithins (S. 44), hat man eine Entstehung aus Aminosäuren, speziell Glykokoll vermutet, doch sind alle diese Dinge bisher rein theoretisch. Wir können eben die Umwandlungen selbst nur in den seltensten Fällen verfolgen; wir finden immer nur einzelne Stoffe auf uns, können kaum entscheiden, wie sie entstanden sind, und manchmal nicht einmal, woraus sie entstanden sind.

B. Spezielle Chemie der Proteine.

Eine rationelle Einteilung und Gruppierung der zahlreichen beschriebenen Proteine auf Grund ihrer chemischen Zusammensetzung ist zurzeit noch nicht möglich. Auch die Verschiedenheiten im Gehalt an den einzelnen Bausteinen (Tabelle S. 164) reichen dafür nicht aus.

So muß man denn mit provisorischen Einteilungen vorliebnehmen, die an Äußerlichkeiten anknüpfen. Eine der gebräuchlichsten Einteilungen ist folgende, wobei wir hier nur die tierischen Proteine berücksichtigen.

I. *Eigentliche Eiweißkörper, Proteine* (im engeren Sinne)

1. Albumine,
2. Globuline,
3. Muskelproteine,
4. Gerüsteiweiße, Skleroproteine (Albuminoide),
5. Histone und Protamine.

II. Zusammengesetzte Eiweißkörper, Proteide.
1. Phosphorproteide (Nukleoalbumine),
2. Glykoproteide (Mucine),*)
3. Nukleoproteide,
4. Hämoglobin und Ähnliche**).

I. Eigentliche Eiweisskörper.

1. Albumine.

Charakteristische Gruppeneigenschaften der Albumine: Löslich in Wasser und verdünnter Salzlösung neutraler Reaktion. Unfällbar durch Säuren und Alkalien in wässriger Lösung, fällbar dagegen aus salzreicher Lösung (NaCl, $MgSO_4$) durch geringste Mengen Säure. Koagulieren nur bei Gegenwart von Salzen. Fällen durch Ammonsulfat erst bei Ganzsättigung. Zum Teil kristallinisch. Hoher Schwefelgehalt (1,5—2%). Sie enthalten kein Glykokoll.

Serumalbumin ist einer der Eiweißkörper des Blutserums; findet sich auch in Lymphe, Transsudaten usw. sowie bei Nierenschädigungen im Harn.

Darstellung aus Serum: Entfernung der Globuline durch 50% Sättigung mit Ammonsulfat, dann Ganzsättigung bei schwach saurer Reaktion. Bildet Kristalle, wahrscheinlich ein Sulfat. Fällt durch starke Säure, im Überschuß löst sich die Fällung wieder.

Koaguliert in wässeriger Lösung bei etwa 50°, im genuinen Serum (Salzgehalt!) erst bei 70—75°. $[\alpha]_D = -57-64°$. Ist gegen spaltende Agentien, besonders Trypsin, ziemlich resistent. Seine Einheitlichkeit wird bezweifelt. Es enthält wahrscheinlich kein Glucosamin.

Ovalbumin aus Eiern. Kristallisiert sehr leicht, ist aber auch dann nie ganz rein, da es Ovimucoid (S. 204) zurückhält.

Darstellung aus Hühnereiweiß durch saures Ammonsulfat.

---

*) Ob die Glukosamin-Schwefelsäureester (S. 82) der Glykoproteide nicht vielmehr einen Baustoff des eigentlichen Eiweißanteils darstellen, ist nicht zu entscheiden. Vielleicht gehören also die Mucine zu den eigentlichen Proteinen.

**) Diese wurden S. 113 bei den Blutfarbstoffen behandelt. Die sog. „koagulierten Eiweißkörper" bringen wir, den modernen Ansichten mehr entsprechend, bei den Proteinen unter, aus denen sie bei der Ausflockung entstehen.

Salzsäure fällt einen im Überschuß schwer löslichen Niederschlag (Gegensatz zu Serumalbumin). $[\alpha]_D = - 30{,}7^\circ$. **Koag. Temp. ca. 65°.**

Enthält reichlich Glukosamin, ist also eigentlich ein Glykoproteid (s. S. 202).

Lactalbumin kommt in geringer Menge neben Casein und Lactoglobulin in der Milch vor. Vom Serumalbumin durchaus verschieden, z. B. reicher Lysingehalt. $[\alpha]_D = - 36—38^\circ$. Koag. T. 70—80°. Weitere Albumine sind nicht mit Sicherheit bekannt.

2. Globuline.

Gruppeneigenschaften: Unlöslich in Wasser, löslich in Neutralsalzlösung. Werden infolgedessen bei Dialyse gefällt. Lösen sich in verdünnten Alkalien, werden bei Neutralisierung unverändert gefällt, wenn nicht das dabei entstehende Salz zu ihrer Lösung hinreicht. Verdünnte Säuren fällen sie aus ihren Lösungen, auch CO_2. Sie haben also Säurecharakter.

Bei starker Konzentration von Neutralsalz werden sie wieder gefällt. (NaCl, $MgSO_4$ bei Ganzsättigung, Ammonsulfat schon bei Halbsättigung).

Globuline kristallisieren nicht, werden leicht denaturiert und dadurch unlöslich. Sie scheinen aus Albuminen durch Alkaliwirkung entstehen zu können, als eine Art Mittelstufe beim Übergang zu den Albuminaten.

Serumglobulin ist neben Albumin der Haupteiweißkörper des Blutserums.

Die Verhältnisse des Serumglobulins sind sehr kompliziert. Mit Ammonsulfat kann man 3 Fraktionen trennen: Bei ca. 25% Sättigung fällt das Fibringlobulin, bei ca. 32% das Euglobulin, bei 48% das Pseudoglobulin. Ob das erste überhaupt ein normaler Bestandteil des Blutes ist und nicht vielmehr erst bei der Gerinnung (s. unten) entsteht, ist zweifelhaft. Euglobulin und Pseudoglobulin unterscheiden sich noch dadurch, daß Pseudoglobulin viel leichter löslich in Wasser ist. Ob sie aber trotzdem wirkliche chemische Individuen sind, ist absolut unentschieden, da alle Differenzen sich auf kolloide Zustandsänderungen oder auf Beimengungen zurückführen lassen. Das Roh-

globulin wird aus Serum durch Zusatz von Wasser erhalten. $[\alpha]_D = -47{,}8^0$. Koag. T. 75^0.

Ob das **Glutolin** aus Pferdeserum etwas Besonderes ist, ist sehr fraglich.

Ovoglobulin ist in relativ geringer Menge im Eiereiweiß vorhanden. Wird in ähnlicher Weise dargestellt wie Serumglobulin. Läßt sich ebenfalls fraktionieren, wobei dieselben Bedenken obwalten. Das Rohprodukt liefert reichlich Glucosamin, das aber wahrscheinlich einer Beimengung von Ovomucin entstammt.

Lactoglobulin kommt in sehr geringer Menge (Kuhmilch 0,03%) in der Milch, in größerer im Kolostrum vor. Es ist dem Serumglobulin sehr ähnlich, vielleicht identisch.

Fibrinogen ist das spezifische Globulin des Blutplasmas. Kann daraus durch Fällung mit Kochsalz oder mit Ammonsulfat erhalten werden. $[\alpha]_D = -52^0$. Koag. T. $= 50-52^0$. Das Fibrinogen ist das chemische Substrat der Blutgerinnung, fehlt also im Serum. Dabei soll es angeblich in Fibrin und Fibringlobulin (s. oben) gespalten werden, was bestritten wird. Über das Fibrin s. weiter unten.

Fibrinogen zeigt die üblichen Eigenschaften der Globuline, zeichnet sich aber durch leichtere Fällbarkeit mit Neutralsalzen aus. NaCl und $MgSO_4$ fällen schon bei Halbsättigung, NaCl bei Ganzsättigung selbst aus verdünnter Lösung quantitativ. Ammonsulfat fällt bei etwa 25% Sättigung.

Fibrinogen wird besonders leicht denaturiert und unlöslich, doch hat dieses Produkt nichts mit dem echten Fibrin der Gerinnung zu tun.

Die wichtigste Eigenschaft des Fibrinogens ist seine Bedeutung als Substrat der **Blutgerinnung.** Bekanntlich gerinnt das Blut, sobald es die Gefäße verlassen hat. Je nach der Konzentration bildet es entweder einen festen Kuchen, aus dem sich das Serum langsam abscheidet, oder es fallen einzelne Gerinnsel aus. Diese bestehen aus Fibrin, einem unlöslichen denaturierten, aus Fibrinogen entstandenen Protein. Dieser Vorgang ist nicht eine reversible Ausflockung wie die durch Neutralsalze: das Fibrin ist nicht ohne tiefergreifende Veränderung resp. Spaltung wieder in lösliche Proteine zurückzuführen. An sich ist dieser Vorgang nichts Singuläres; wir beobachten ja bei allen Neutralsalz- und anderen Fällungen der Globuline, daß ein Teil der

Fällung nicht ohne weiteres, namentlich nach längerem Stehen, wieder in Lösung geht. Wenn es sich aber bei dem Vorgang der Fibrinogengerinnung um eine Spaltung durch ein Ferment, das Fibrinferment oder Thrombase, in Fibrin und Fibringlobulin handelt, so ist allerdings dieser Vorgang als eine Erscheinung eigener Art zu charakterisieren, der sich nicht bloß quantitativ durch den großen Umfang der Denaturierung, die völlige Unlöslichkeit des entstandenen Fibrins, sondern auch qualitativ von den einfacheren Denaturierungen unterscheidet. Deshalb und wegen seiner großen biologischen Bedeutung muß er ausführlicher besprochen werden, wenn auch der fermentative Charakter und die Spaltung des Fibrinogens heute sehr lebhaft bestritten wird. Die Frage ist als völlig unentschieden zu betrachten.

Der Vorgang der eigentlichen Gerinnung vollzieht sich in jedem Falle, sobald Fibrinogen und Fibrinferment zusammentreffen. Ganz anders wie bei der später zu erörternden Milchgerinnung ist Fermentwirkung und Ausflockung untrennbar verbunden. Die Kalksalze haben hierbei einen höchstens unterstützenden, jedenfalls aber keinen essentiellen Einfluß. Auch kalkfreies Fibrinogen mit kalkfreiem Ferment gerinnt. Wenn trotzdem das Blut bei Entfernung der Kalksalze, z. B. durch Oxalate oder Fluoride, nicht gerinnt, wie das praktisch ja oft erprobt wird, so liegt das daran, daß bei Fehlen dieser Salze das Ferment nicht entstehen kann. Das Ferment ist als Vorstufe, Thrombogen, im strömenden Blute vorhanden und natürlich auch lösliche Kalksalze. Trotzdem entsteht kein Ferment im strömenden Blut, weil ein dritter notwendiger Faktor für die Bildung des Fermentes fehlt, die Thrombokinase. Diese kann man aber aus allen Gewebssäften darstellen. (Sie ist identisch mit der alten „fibrinoplastischen Substanz“, und wahrscheinlich lipoidähnlicher Natur.) Kommt nun das Blut beim Ausfließen aus dem Gefäß mit den Geweben der Wunde in Berührung, so nimmt es die Thrombokinase auf, es bildet sich Fibrinferment, und die Gerinnung erfolgt. Zur Bildung des Fermentes sind also 3 Faktoren erforderlich: Thrombogen,

Thrombokinase und Kalksalze. Zwei davon sind im Blut, das dritte nicht. Deshalb bleibt das Blut in den normalen Gefäßen flüssig. Aber schon eine Verletzung der Wand genügt, um kleine Mengen Ferment zu bilden, das Blut gerinnt dann auch in den Gefäßen. Dies in großen Zügen die eine moderne Anschauung über das Wesen der Blutgerinnung, die freilich auch noch nicht alle Rätsel dieses sehr komplizierten Vorganges erklärt. Jedoch gibt sie von den Hauptvorgängen, der Entstehung des Fermentes und dem Übergang des Fibrinogens in Fibrin ein genügendes Bild. Eine Reihe von Forschern lehnt aber überhaupt die Fermenttheorie ab und betrachtet die Fibrinbildung als einen komplizierten kolloidchemischen Vorgang. Darauf kann ich nicht näher eingehen.

Das **Fibrin** ist keine Kalkverbindung des Fibrinogens, wie man früher annahm, vielmehr frei von Kalk. Es ist unlöslich in Wasser. In verdünnten Säuren und Alkalien quillt es gallertig auf und löst sich allmählich, wobei Acidalbumine resp. Alkalialbuminate entstehen. Es adsorbiert besonders leicht proteolytische Fermente, auch aus dem Blut, es schließt außerdem fermenthaltige Leucocyten mit ein, so daß es bald einer Selbstverdauung (Fibrinolyse) unterliegt.

Bei seiner Bildung aus Fibrinogen soll nebenbei das Fibringlobulin (S. 187) entstehen. Dann wäre der Umwandlungsprozeß eine Spaltung, wie vielfach angenommen wird.

Nach anderer Meinung wird Fibrinogen quantitativ in Fibrin umgewandelt. Fibringlobulin soll schon im Plasma vorhanden sein, oder nach wieder einer anderen Anschauung sekundär aus dem Fibrin entstehen, resp. in Lösung gebliebenes Fibrin sein.

Globuline kommen ferner wahrscheinlich in allen Zellen vor; doch sind die Verhältnisse wegen der kaum zu entfernenden Blutreste und des Gemisches zahlreicher Körper nicht zu entwirren.

Sichergestellt sind noch zwei Globuline der Kristalllinse, α- und β-Kristallin, die zweifellos verschieden sind. Ein Myoglobulin des Muskels wird stark angezweifelt.

Ein sehr interessantes Zellglobulin ist das spezifische

Globulin der Thyreoidea, das **Thyreoglobulin,** das ausschließlich dort vorkommt. Es enthält 0,4—0,8% Jod. Dieser Jodgehalt haftet bei der Hydrolyse an einem Stoff, dem Jodothyrin, das in wechselnder Menge im Thyreoglobulin enthalten ist und wohl aus einem Gemenge verschiedener jodierter aromatischer Eiweißbruchstücke (Tyrosin usw.) besteht. Thyreoglobulin hat eine große physiologische Bedeutung als Hormon (S. 93). Beim Ausfall der Schilddrüsenfunktion entstehen schwere Schädigungen (Kretinismus, Myxoedem, s. im II. Hauptteil).

Den Globulinen nahezustehen scheint der Eiweißkörper von *Bence-Jones,* der nur bei schweren Knochenerkrankungen als spezifischer Harnbestandteil erscheint. Er ist dadurch charakterisiert, daß er bei 60° ausfällt, beim weiteren Erwärmen verschwindet und beim Abkühlen wieder fällt. Er zeigt mit einigen Abweichungen Globulineigenschaften. Ist auch kristallisiert erhalten worden.

3. Muskelproteine.

Der Muskel enthält mehrere spezifische Proteine, doch ist über ihre Trennung und definitive Unterscheidung noch keine einheitliche Auffassung erzielt. Ohne auf diese Streitfragen einzugehen, folgen wir hier der einfachsten Auffassung, nach welcher das Muskelplasma der Säugetiere zwei Proteine enthält, das Myosin und das Myogen (*v. Fürth*). Beide sind in dem Extrakt des blutfreien Muskelgewebes mit physiologischer NaCl-Lösung enthalten.

Sie zeigen noch Verwandtschaft mit den Globulinen, werden aber durch Alkalien gefällt, was auch den Histonen zukommt und für einen mehr basischen Charakter spricht. Die glatten Muskeln enthalten ähnliche Stoffe.

Beide sind gerinnungsfähig, und zwar spontan, analog dem Fibrinogen des Blutes. Dabei tritt eine irreversible Zustandsänderung auf: die entstandenen geronnenen Proteine sind unlöslich und nicht wieder in die frühere Form überzuführen.

Myosin (wohl identisch mit dem Paramyosinogen sowie dem Muskulin anderer Autoren) ist den Globulinen ähnlich. Fällt durch Neutralsalze wie diese; die Niederschläge gehen leicht in die koagulierte, unlösliche Form

über. Koag. Temp. 46—50°. Koaguliert aber auch schon bei Zimmertemperatur und geht dabei in Myosinfibrin über. Stellt ca. 20% der Muskelproteine dar.

Myosin geht besonders leicht durch verdünnte Säure in ein Acidalbumin über, das den Namen Syntonin hat.

Myogen (Myosinogen) ist viel reichlicher vorhanden (etwa 80%), es ist klar in Wasser löslich. Koaguliert bei 55—65°, gerinnt aber ebenfalls spontan beim Stehen, wobei sich als Zwischenprodukt das „lösliche Myogenfibrin" bildet, das sehr leicht, schon bei 30—35°, in Myogenfibrin übergeht, das ausflockt.

Lösliches Myogenfibrin kommt im lebenden Warmblütermuskel nicht vor, wohl aber bei Kaltblütern. Im Fischmuskel findet sich noch ein weiteres Protein, das nicht koagulable Myoproteid.

4. Gerüsteiweiße, Skleroproteine.

In diese Gruppe gehört ein großer Teil der Stoffe, die man früher als Albuminoide, als eiweißähnliche Stoffe bezeichnet hat, weil sie in dem System der kolloidal löslichen Proteine nicht unterzubringen waren. Wenn man die Gruppe der Proteine indessen rein chemisch abgrenzen will, so liegt für die Abtrennung dieser Stoffe keine Ursache vor, weil sie dann echte Proteine sind, insofern als sie genau dieselben Spaltprodukte ergeben mit denselben geringfügigen Differenzen, wie sie auch unter den eigentlichen Eiweißkörpern vorhanden sind. Auch der Name Gerüsteiweiße ist aber wieder nur ein vorläufiger, von der biologischen Bedeutung hergenommener; in Wirklichkeit hat diese Gruppe chemisch vielleicht keine Existenzberechtigung und wäre bei einer vollkommenen Systematik der Proteine aufzulösen. Vorläufig sei an ihr festgehalten wegen des biologischen Zusammenhanges. Alle diese Stoffe kommen erstens nur in Tieren, zweitens niemals in tierischen Flüssigkeiten und wohl kaum in tierischen Zellen vor. Es sind die Gerüstsubstanzen, die Interzellulärsubstanzen, in denen sie sich finden, das Bindegewebe, die Knochen, Sehnen, Knorpel, Haut und Hautgebilde (Haare, Schalen usw.). Ihre Funktion beruht auf ihrer Unlöslichkeit in tierischen Flüssigkeiten, und so sind alle diese Gerüst-

eiweiße in Wasser und Salzlösungen völlig unlöslich, in Säuren und Alkalien erst nach tieferen Veränderungen. Alle physikalisch-chemischen Arbeiten an Proteinen haben also mit diesen Stoffen keine Berührung, ebenso ist auch rein chemisch mit diesen Stoffen bei ihrer Unlöslichkeit nicht viel anzufangen, und erst die tiefere Spaltung durch Fermente oder Säuren gibt nähere Aufschlüsse.

Das waren auch die Gründe, warum die ältere Eiweißchemie ihnen eine abgesonderte Stellung einräumte. Sie zeigen Übergänge zu den Glykoproteiden (S. 202), indem ihre Spaltprodukte zum Teil einen hohen Gehalt an reduzierender Substanz aufweisen, und weiter zu den stickstoffhaltigen Kohlehydraten von der Art des Chitins (S. 82).

Kollagen oder leimgebendes Gewebe ist der Hauptbestandteil des Bindegewebes sowie der Grundsubstanz der Knochen und Knorpel. Beim Behandeln mit kochendem Wasser liefert es ein in Wasser lösliches Produkt, Gelatine, auch Glutin oder Leim genannt, das beim Abkühlen der Lösung als Gallerte erstarrt. Kollagen selbst ist kaum zu isolieren und wenig bekannt. Es wird leicht durch Pepsin angegriffen, kaum durch Trypsin.

Glutin entsteht daraus durch langes Kochen mit Wasser, schneller durch Säuren. Diese Umwandlung geschieht bei verschiedenen Kollagenen verschieden leicht. Sie ist wahrscheinlich der Beginn einer Hydrolyse.

Glutin (Leim) ist trocken ein farbloses Pulver, kommt aber meist noch wasserhaltig in durchscheinenden Tafeln (Gelatine) in den Handel. Ganz rein ist es niemals, weil es Verunreinigungen enthält und auch bei der Darstellung schon weiter verändert wird. Es hat einen niedrigen C-Gehalt, ca. 50%, und hohen N-Gehalt, etwa 18%. S = ca. 0,5%. Leim enthält von allen Proteinen am meisten Glykokoll, das ja von dieser seiner ersten Herstellung seinen Namen = „Leimsüß" führt. Dagegen fehlen Tryptophan und Tyrosin völlig. Phenylalanin ist vorhanden (s. Tabelle S. 164).

Es bildet demnach geradezu den Antipoden des Caseins. Durch Trypsin wird Leim schwer angegriffen, und es bleiben relativ beträchtliche Mengen komplexerer Verbindungen unzerlegt, im Körper wird er aber glatt

abgebaut, weil das Erepsin mit eingreift (siehe bei Fermenten). Es ist also der eigentliche Repräsentant der „Anti"-gruppe (vgl. S. 173).

Glutin wird durch die meisten eiweißfällenden Mittel nicht gefällt (Salpetersäure, Schwermetallsalze, Alkohol), eher bei Gegenwart von Salzen. Die Aussalzung durch Neutralsalze ist für die einzelnen Glutine verschieden. Von den Farbreaktionen fehlen natürlich die dem Tyrosin und Tryptophan zukommenden.

In kaltem Wasser ist Leim unter Quellung, in heißem völlig löslich, beim Erkalten, bei etwa 20°, erstarrt die Lösung zu einer Gallerte, die bei etwa 25° wieder schmilzt. Salze haben auf diese Umwandlungen und ihre Temperatur großen Einfluß. Diese Gelatinierungsfähigkeit kommt nur dem unveränderten Glutin zu, schon beim Stehen der Lösung nimmt sie ab und wird durch Säuren resp. Alkalien oder Fermente aufgehoben, sobald die geringste Spaltung eintritt*).

Interessant ist die Bedeutung des Leims als Nahrungsmittel. Dieses alte Problem ist dahin entschieden, daß er wegen der fehlenden Bausteine (Tyrosin, Tryptophan) nicht imstande ist, das vollwertige Eiweiß restlos zu ersetzen. Als Energiequelle wird er vollkommen ausgenutzt und kann auch bis zu einem gewissen Grade als Ersatz für Körpereiweiß dienen, aber eben nicht gänzlich. Man kann aber durch Zugabe von Tyrosin, Cystin und Tryptophan (z. B. im aufgeschlossenen Keratin, *Zuntz*) zur Leimfütterung diesen Mangel zum großen Teil ausgleichen.

Das beschriebene Glutin resp. Kollagen ist das des Bindegewebes, das mit dem aus der Cornea und Sklera völlig identisch ist. Etwas abweichend verhält sich das Kollagen des Knorpels, weil es vom Chondromucoid (S. 203) nicht zu trennen ist. Auch das Ossein der Knochen enthält ein Mucoid. Kollagene sind ferner in Fischschuppen, Fischknorpel sowie bei Kephalopoden gefunden worden.

Keratine sind der Hauptbestandteil der Hornsubstanzen. Sie finden sich also in der Epidermis, in den Haaren, Schuppen, Federn, Nägeln, Hörnern, Hufen, Eierschalen. Sie sind äußerst beständig, selbst in verdünnten Alkalien unlöslich, und erst 10 prozentige Kalilauge löst beim Kochen, natürlich unter erheblicher Spaltung. Man kann also Keratine dadurch herstellen, daß man alle anderen Proteine durch Lösen usw. ent-

---

*) Der Tischlerleim besteht vorwiegend aus abgebautem Glutin.

fernt. Keratine zeichnen sich vor allen anderen Proteinen durch einen ungemein hohen Schwefelgehalt, bis etwa 5%, aus, der ausschließlich dem Cystin zuzuschreiben ist. Dieses stellt z. B. 14% des Keratins der Menschenhaare dar. Die Keratine sind verschiedener Natur, da sie bei der Hydrolyse ganz verschiedene Werte an Aminosäuren, speziell an Cystin, zeigen. Sie sind reich an Tyrosin. Fermente greifen sie nicht an.

Ähnliche Keratine finden sich auch in den Eiern anderer Wirbeltiere (Krokodile, Fische, nicht Schlangen).

Dem Keratin nur äußerlich ähnlich, aber anders zusammengesetzt, ist das **Neurokeratin** der Nervenscheide. Es ist gegen Alkalien noch resistenter als Keratin, enthält außerdem viel weniger Cystin. (1,4% S) Auch das **Koilin** der Hornschicht des Vogelmagens ist dem Keratin nur äußerlich ähnlich, enthält aber wenig Cystin.

Elastin ist das typische Gerüsteiweiß der Sehnen sowie der Wand der Blutgefäße. Es ist fast ebenso beständig gegen alle Lösungsmittel wie das Keratin und wird deshalb in ähnlicher Weise dargestellt, wobei man meist das Ligamentum nuchae des Ochsen benutzt.

Es ist aber vom Keratin total verschieden, denn es hat einen sehr geringen Schwefelgehalt, enthält ferner wenig Tyrosin neben viel Glykokoll, Tryptophan fehlt ganz. Es ist also chemisch dem Kollagen verwandt. Durch Fermente wird es langsam angegriffen.

Eine der entstehenden Albumosen, das Hemielastin, zeichnet sich dadurch aus, daß es beim Kochen einen Niederschlag gibt, der beim Erkalten wieder verschwindet.

Fibroin ist das Eiweiß der Seide, die daneben noch den sogenannten Seidenleim enthält.

Fibroin ist ebenfalls ein sehr beständiger Stoff, unlöslich in verdünnten Säuren und Alkalien, unempfindlich gegen Fermente. Es wird durch Auskochen der Seide mit Überdruck hergestellt, wobei der Seidenleim in Lösung geht.

Fibroin ist ein relativ einfacher Eiweißkörper. Da es keinen Schwefel enthält, würde es den Protaminen vergleichbar sein, wenn es nicht im Gegensatz zu diesen nur sehr wenig, vielleicht gar keine basischen Bausteine besäße. Arginin fehlt ganz. Es enthält sehr viel Glykokoll und Alanin, viel Tyrosin, während die anderen Aminosäuren stark zurücktreten. Das Serin ist aus der Seide zuerst gewonnen worden.

Dem Fibroin ähnlich sind die Eiweißkörper aus der Spinnenseide, sowie der Byssus aus der Muschel Pinna nobilis.

Der Seidenleim ist nur äußerlich dem Leim etwas

ähnlich, chemisch ganz verschieden, da er relativ wenig Glykokoll, wohl aber Tyrosin enthält.

Einige weitere Gerüsteiweiße sind bei Wirbellosen gefunden worden. Hierher gehören die jod- und bromhaltigen **Spongin** in Schwämmen und **Gorgonin** bei Korallen. Beide liefern bei der Spaltung Dijodtyrosin (S. 92). Ferner das **Conchiolin,** das die organische Substanz der Muschelschalen bildet und auch in den Eiern der Schnecken vorkommt.

Endlich finden sich noch im Körper eine Reihe von eiweißähnlichen Substanzen, die noch ungenügend untersucht sind. Dazu gehören die Gerüstsubstanzen des Sarkolemms, der *Schwann*schen Scheide, der Linse (Membranin), der Chorda dorsalis usw. Auch im Knorpel und Knochen finden sich außer Glutin und Mucoid noch solche Albumoide. Ferner rechnet man dazu das Reticulin, das das retikuläre Gewebe der Darmmucosa bildet. Es ist phosphorhaltig.

Schließlich gehört dazu äußerlich das Amyloid, das sich unter pathologischen Verhältnissen in vielen Organen finden kann. Es ist ein unlöslicher, ziemlich resistenter Eiweißkörper, der mit Jod eine rotbraune Farbe gibt. Wegen seines Gehaltes an Chondroitinschwefelsäure leitet es zu den Glykoproteiden über (S. 204).

5. Histone und Protamine.

Beide Klassen sind insofern verwandt, als sie im Gegensatz zu den Albuminen und Globulinen ausgeprägt basischen Charakter haben. Diesen verdanken sie ihrem sehr hohen Gehalt an Arginin (und eventuell Lysin). Sie kommen ausschließlich in Blutkörperchen, Leukocyten und Spermatozoen vor, und zwar in dem Kern in salzartiger Bindung mit den sauren Nukleinen.

Histone. Ihre auffallendste Eigenschaft ist ihre Fällbarkeit mit Ammoniak; im Überschuß sind sie wieder löslich.

Sie sind hitzekoagulabel, wenn Salze zugegen sind, doch erfolgt dabei keine tiefere Denaturierung: das Koagulum ist in Säure löslich und kann nach Neutralisieren nochmals durch Hitze koaguliert werden. HNO_3 gibt in der Kälte eine Fällung, die beim Erwärmen verschwindet und beim Abkühlen wiederkehrt.

Als basische Kolloide geben sie mit sauren Kolloiden (Albumin, Globulin, Casein) Niederschläge, ebenso mit Phosphorwolframsäure schon in neutraler Lösung.

Durch Pepsin entsteht ein charakteristisches Pepton, das Histopepton.

Am besten untersucht sind die Histone aus Thymus-

leukocyten, in denen es mit Nukleinsäure gebunden als Nukleohiston vorhanden ist; ferner das aus Gänseerythrocyten, sowie die aus Fischspermatozoen, die sämtlich an Nukleinsäuren gebunden sind. Auch in dem Sperma des Seeigels Arbacia ist ein Histon, Arbacin, vorhanden.

Das Sperma der Säugetiere enthält weder Histone noch Protamine.

Ein Histon ist auch das **Globin,** der Paarling des Hämochromogens im Blutfarbstoff (S. 113). Es wird schon durch sehr verdünnte Säure aus ihm abgespalten, die Bindung ist also sehr locker, in ihrer Art unbekannt, vielleicht salzartig.

Es hat einen besonders reichen Histidingehalt.

Wie die Histone fällt es durch NH_3, und zwar schon sehr geringe Mengen, und löst sich im Überschuß.

Protamine. Diese Proteine, die ausschließlich in den Spermatozoen einiger Fische vorkommen, bilden eine von allen anderen durchaus zu unterscheidende Gruppe. Sie haben ein viel geringeres Molekulargewicht, sind überhaupt relativ einfache Körper. Sie sind schwefelfrei und enthalten viel mehr N und viel weniger C als alle anderen Proteine. Dies rührt daher, daß sie fast ausschließlich aus den basischen Bausteinen der Proteine, und zwar vor allem aus Arginin bestehen. Dagegen treten die Monoaminosäuren, sonst die wichtigsten Bausteine der Proteine, bei den meisten ganz in den Hintergrund, bei anderen, die den Histonen nahestehen, finden sich einige. Mehrere Proteine sind in ihrer Zusammensetzung völlig bekannt, wie das Salmin und Clupein. Sie sind also mit Recht als die einfachsten Proteine bezeichnet worden.

Sie sind starke Basen, die mit Säuren Salze bilden, die meist als Öle erhalten werden. Sie sind noch viel stärkere Basen als die Histone.

Deshalb werden sie nicht nur in neutraler, sondern sogar in alkalischer Lösung durch Phosphorwolframsäure usw. gefällt, ebenso durch saure Kolloide.

Pepsin greift sie nicht an, durch Trypsin und ähnliche Proteasen bilden sich zunächst die sogenannten Protone, die als Polypeptide des Arginins mit anderen Aminosäuren aufzufassen sind.

Die Protamine sind giftig.

spalten wird, ist es der eigentliche Repräsentant der „Hemi“-gruppe (S. 174).

Milchgerinnung.

In der Milch ist das Casein jedenfalls zum Teil in Form komplexer Kalksalze gebunden. Die Verhältnisse erweisen sich bei näherer Untersuchung als ungemein kompliziert und sind durchaus noch nicht geklärt. Kalksalze spielen eine große Rolle bei der wichtigen Veränderung des Caseins, die wir bei der Labgerinnung der Milch beobachten. Diese Labgerinnung vollzieht sich unter dem Einflusse eines Ferments, des **Lab** oder der Chymase, die im Magensaft, besonders der Kälber, vorkommt. Bringt man Milch mit diesem Ferment zusammen, so gerinnt sie, das Casein fällt in Form von Flocken aus. Diese Erscheinung hat gar nichts zu tun mit der Gerinnung der Milch beim Sauerwerden, wobei es sich einfach um eine Ausfällung des Caseins durch die von Bakterien gebildete Milchsäure handelt. Bei der Labgerinnung geht ein viel komplizierterer Vorgang von statten, dessen erster Akt jedenfalls eine Umwandlung des Caseins in ein anderes Proteid, das Paracasein, ist. Dieser Vorgang ist eine hydrolytische Spaltung des Caseins, das unter dem Einflusse des Fermentes in eine Reihe einfacherer Proteide, die Paracaseine, zerfällt.

Man hat sogar vielfach angenommen, daß das Lab geradezu mit dem Pepsin des Magens identisch, die Paracaseinbildung der erste Akt der Pepsinwirkung sei, doch gilt dies mit großer Wahrscheinlichkeit nur für das Magenferment erwachsener Tiere und das sog. Pflanzenlab, während das echte Labferment des Kalbsmagens ein anderes Ferment zu sein scheint. Der zweite Akt der Milchgerinnung ist nun der, daß das gebildete Paracasein als komplexe Kalkverbindung ausfällt. Dieser Niederschlag stellt also das eigentliche Gerinnsel der Milch, den **Käse**, dar. Es liegt dies daran, daß das Paracasein in Verbindung mit Kalk andere Löslichkeitsbedingungen zeigt als das Casein. Das Paracaseincalcium ist besonders bei etwas erhöhter Temperatur viel schwerer löslich in Wasser und fällt demgemäß aus.

Es muß also daran festgehalten werden, daß der eigentliche Fermentprozeß die Umwandlung des Caseins in ein Gemisch anderer Eiweißkörper, das Paracasein, ist. Dieser Prozeß ist sicherlich eine schwache Aufspaltung. Er findet unter allen Umständen statt, wenn Casein mit Lab zusammengebracht wird. Die Kalksalze haben mit diesem Teil des Prozesses gar nichts zu tun.

Sind nun die Bedingungen günstig, so tritt die Ausflockung des Paracaseins ein. Sind sie nicht günstig, bleibt sie aus. Sie kann z. B. durch andere Kolloide*) verhindert werden, wie dies häufig bei solchen Ausflockungen der Fall ist. Günstige Bedingungen sind vorhanden bei Gegenwart von Kalksalzen (auch anderen Erdalkalien), und dann erfolgt eben die Ausflockung des Caseins. Die Bedeutung der Kalksalze ist also hier eine fundamental andere als bei der scheinbar so ähnlichen Blutgerinnung (S. 188).

Paracasein. Es ist, wie erwähnt, kein einheitliches Produkt, sondern ein Gemenge sukzessiv entstehender Abbaustufen des Caseins, die z. T. leichter mit Kalk ausfallen, als das eigentliche Casein.

Paracasein bildet ebenfalls lösliche Salze mit Alkalien, die durch Neutralsalze leichter aussalzbar sind als die des Caseins. Seine Lösungen zeigen eine erheblich geringere innere Reibung als die des Caseins, was auf eine größere Dispersität und damit auf ein kleineres Molekül schließen läßt. Das würde zu der Annahme eines hydrolytischen Prozesses bei seiner Bildung stimmen.

Ein weiteres Abbauprodukt, die **Molkenalbumose,** findet sich stets in der sogenannten Molke, dem Filtrat der Käsefällung. Sie ist ein phosphorfreier Eiweißkörper mit den bekannten Reaktionen der Albumosen: Unkoagulierbarkeit durch Säuren auch beim Kochen, Nichtfällbarkeit durch Sublimat, Ferrocyankalium, Bleizucker usw. Durch Alkohol und Essigsäure bei Kochsalzsättigung ist sie fällbar.

Über ihre Bedeutung bei der Labgerinnung ist viel diskutiert worden. Aller Wahrscheinlichkeit nach entsteht

---

*) Auf dieser „Schutzwirkung“ beruht wahrscheinlich die Ungerinnbarkeit des albuminreichen Kolostrums. Ferner auch die Plötzlichkeit der Labgerinnung. Solange nämlich noch unverändertes Casein in kolloidem Zustand vorhanden ist, hindert dieses als Schutzkolloid die Gerinnung. Sobald es völlig umgewandelt ist, erfolgt diese mit einem Schlage.

sie durch weiteren hydrolytischen Abbau aus den Paracaseinen als nicht mehr gerinnungsfähiges Protein.

Von weiteren phosphorhaltigen Proteiden seien kurz erwähnt die

Vitelline, repräsentiert vor allem durch das Vitellin des Eidotters. Es läßt sich aus einer Kochsalzlösung von Eigelb nach Ausschütteln der Lipoide mit Äther durch Dialyse gewinnen.

In reiner Form ist es nicht dargestellt, vielmehr stellt es ein Gemenge oder eine lockere Verbindung mit Lecithin dar (vgl. S. 45). Daneben enthält es noch einen eisenhaltigen Stoff, das Hämatogen, und reichlich glucosaminhaltige Stoffe. Inwieweit das alles Beimischungen oder wesentliche Bestandteile sind, ist vorderhand nicht zu entscheiden. Jedenfalls enthält es Phosphor, und zwar ebenfalls als Pseudonuklein. Es gerinnt zwischen 70° und 80°, und zeigt Globulineigenschaften.

Ähnliche Stoffe, die Ichthuline, sind aus Fischeiern erhalten worden.

Auch in den Gewebsextrakten will man allerlei ähnliche Substanzen aufgefunden haben, die als Zellvitelline wichtig sein sollen. Irgend etwas Sicheres ist nicht bekannt. Vermutlich handelt es sich um enge Mischungen von Eiweiß mit Lipoiden.

2. Glykoproteide.

Die Gruppe der Glykoproteide ist dadurch charakterisiert, daß sie in relativ großer Menge (ca. 25%) ein Kohlehydrat enthält, und zwar das Glucosamin resp. nach *Levene* das ihm isomere Chondrosamin (S. 82). Zu ihr gehört eigentlich auch das Ovalbumin, das nach altem Brauch bei den Albuminen mitbehandelt ist. Sie sind Proteide mit reichlich Schwefel, aber frei von Phosphor. Man teilt sie seit längerem ein in echte Mucine und Mucoide oder Chondroglykoproteide. Man unterschied sie physiologisch insofern, als die Mucine in Sekreten, die Mucoide in Geweben vorkommen. Es scheint aber auch ein chemischer Unterschied vorhanden zu sein.

Beide enthalten nämlich das Kohlehydrat in komplexer Form an Schwefelsäureester gebunden; während aber die Mucine Glucosamin als Mucoitinschwefelsäure aufweisen, enthalten die Mucoide Chondroitinschwefelsäure mit Chondrosamin (S. 82).

Die Mucine sind die wesentlichen Stoffe der Schleime. Sie sind Proteide sauren Charakters; durch Essigsäure fällbar, bei der Fällung durch stärkere Säuren lösen sie sich im Überschuß. In Alkalien lösen sie sich leicht unter Salzbildung. Sowohl die durch Säure als auch durch Alkalien, Alkohol usw. gefällten Mucine werden schnell denaturiert. Sie koagulieren nicht beim Kochen.

Das am besten untersuchte **Mucin** ist das der Speicheldrüse.

Es bildet im trockenen Zustand ein lockeres Pulver. Schwer löslich in Wasser, unlöslich in Säuren, leicht löslich in sehr verdünnten Alkalien zu einer zähen, fadenziehenden Flüssigkeit. Aus dieser Lösung wird das Mucin durch Essigsäure, aber nur bei Abwesenheit von Neutralsalzen, als zäher Schleim gefällt. Salpetersäure und Schwermetallsalze fällen, Ferrocyankalium nicht. Durch Sättigen mit NaCl und $MgSO_4$ wird es ausgesalzen. In alkalischer Lösung wird es schnell denaturiert, zunächst unter Albuminatbildung, bald auch tieferer Spaltung. Pepsin und Trypsin lösen es unter Albumosenbildung, eine weitergehende Spaltung tritt anscheinend nicht auf. Der natürlich vorkommende Schleim ist das Natriumsalz des Mucins.

Das Mucin der Galle, die keinen anderen Eiweißkörper enthält, und das der Bronchien usw., das man im Sputum auffinden kann, scheinen mit dem des Speichels identisch zu sein.

Dagegen sind andere Mucine verschieden, so das vielfach untersuchte des Schneckenschleimes und das der Cysten, besonders der Ovarialcysten. Letzteres kommt in zwei Abarten vor, dem **Pseudomucin** und dem Paramucin. Letzteres ist dem echten Mucin ähnlicher, während sich Pseudomucin durch seine Unfällbarkeit mit Essigsäure unterscheidet. Beide enthalten aber Glucosamin, und zwar das Pseudomucin reichlich, das Paramucin anscheinend erheblich weniger.

Die **Mucoide** oder **Chondroglykoproteide** sind im Gegensatz zu den echten, von Epithelien sezernierten Schleimstoffen Bestandteile des Blutes und verschiedener Gewebe.

Chondromucoid ist neben Kollagen die Grundsubstanz des Knorpels. Löslich in Alkalien, fällbar mit Säuren. Es enthält etwa 25% Chondroitinschwefelsäure.

Diese Substanz findet sich auch in den entsprechenden Mucoiden der Knochen, Osseomucoid, der Haut, Coriomucoid, und der Sehnen, dem Tendomucoid, das außerdem noch ein komplexes Kohlehydrat enthält. Diese drei

enthalten reichlich Schwefel, ca. 2 %. Mucoide finden sich auch im Glaskörper, der Cornea und im Nabelstrang.

Ovimucoid findet sich im Eierweiß, und zwar zu 1,5 % der organischen Stoffe. Es fällt nicht durch Säuren, auch nicht durch Schwermetalle, wohl aber Gerbsäure und Phosphorwolframs. Durch schwache Salzsäure und Pepsin wird im Gegensatz zu allen anderen direkt Glucosamin abgespalten, und zwar sind bis gegen 30 % darin enthalten.

Sehr ähnlich ist das **Seromucoid,** dessen Vorhandensein im Serum zu dem Irrtum Veranlassung gegeben hat, es kämen — inkoagulable — Albumosen im normalen Blutserum vor.

Im Harn sowie in entzündlichen schleimigen Exsudaten der Bauchhöhle kommen ebenfalls Mucoide vor. Im Harn bilden sie die sogenannte Nubecula. Sie sind den echten Mucinen ähnlich wegen ihrer Fällbarkeit mit Essigsäure.

Chemisch ähnlich ist auch das Amyloid, das sich bei schweren Degenerationen in Organen bildet. Weißes Pulver, das bei hydrolytischer Spaltung Chondroitinschwefelsäure ergibt (vgl. S. 196).

Von ähnlichen Produkten der Wirbellosen ist ein Mucoid aus den Eiern der Tintenfische bekannt, sowie ein phosphorhaltiges Glykoproteid aus der Eiweißdrüse der Weinbergschnecke, Helix pomatia, das Helicoproteid, das bei der Spaltung ein komplexes linksdrehendes Kohlehydrat, Sinistrin, liefert. Da es auch einen nukleinähnlichen Stoff liefert, ist es vielleicht ein Nukleoproteid.

3. Nukleoproteide.

Die Nukleoproteide sind Proteide, die sich aus einem Eiweißanteil verschiedener Natur und einem zweiten charakteristischen Anteil zusammensetzen, den man als Nukleinsäure bezeichnet. (Näheres s. S. 132).

Der Begriff Nukleoproteid selbst ist nicht völlig scharf zu fassen. Der Eiweißanteil ist nämlich äußerst empfindlich gegen Eingriffe, so daß schon beim Kochen mit verdünnten schwachen Säuren, ferner schon mit Wasser allein, endlich mit Pepsin-HCl Änderungen auftreten.

So gehen die „echten“ Nukleoproteide zunächst in „β-Nukleoproteide“ über, die relativ weniger C auf die P-Menge enthalten, bei denen also der Eiweißkern angegriffen ist. Noch mehr ist dies der Fall bei den sogenannten Nukleinen, bei denen der Eiweißkern vielleicht schon zum Teil aufgespalten ist, und die man wohl besser als Nukleopeptone bezeichen dürfte. Alle diese Dinge sind chemisch bisher so gut wie unaufgeklärt.

Sicher ist nur, daß völlige Spaltung (z. B. durch Alkalien oder Trypsin) das Molekül in seine Hauptteile Nukleinsäure und Protein, zerlegt. Bei energischer Spaltung durch starke Säuren zerfallen natürlich auch diese Gruppen weiter.

Wenn man die Nukleoproteide so definiert, so ist kein Grund, die Stoffe, die sich aus Nukleinsäure und Protaminen zusammensetzen (wie die des Fischspermas oder aus Histonen (Thymus, Blutkörper), von ihnen abzutrennen, um so weniger, als der Eiweißanteil der übrigen so gut wie gänzlich unbekannt ist.

In welcher Form die Bindung der Nukleinsäure an das Eiweiß erfolgt, ist unbekannt. Sie ist vielleicht salzartig, jedenfalls fällt Nukleinsäure Eiweißkörper, und die Niederschläge des nukleinsauren Eiweiß zeigen manche Ähnlichkeiten mit den durch Extraktion aus Zellkernen gewonnenen Nukleoproteiden.

Es wäre also nicht ausgeschlossen, daß sie überhaupt nicht in der Zelle präexistieren, daß die ganze Gruppe zu streichen wäre, weil sie eben nur Salze der Nukleinsäure mit irgendwelchen Proteinen sind. Jedoch wird sie vorläufig noch stets als besondere Gruppe der Proteide beschrieben.

Die Nukleoproteide sind allgemein in allen Zellkernen vorhanden. Sie werden vor allem aus Blutkörperchen, Spermatozoen, ferner aus Leber, Thymus und Pankreas dargestellt. Diese tierischen Nukleoproteide zeigen unter sich geringfügige Unterschiede, ebenso wie gegenüber den wenigen bekannten Nukleoproteiden aus dem Pflanzenreich, nämlich dem der Hefe und des Weizenkornes, die ihrerseits wahrscheinlich identisch sind. Sie bilden den Hauptbestandteil des Chromatins der Zellkerne.

Zu den Nukleoproteiden gehören auch wohl einige Fermente, namentlich das Trypsin des Pankreas.

Die isolierten Nukleoproteide sind wohl niemals völlig chemisch rein. Sie stellen weiße Pulver dar, die in Wasser löslich sind, unlöslich in Alkohol und Äther. Sie sind rechtsdrehend. Sie geben wegen ihres Eiweißgehaltes die üblichen Farbenreaktionen und koagulieren beim Kochen.

Die Nukleoproteide enthalten kein Eisen. Die Angaben

über eisenhaltige Stoffe, wie Ferratin usw., beruhen auf nicht als solche erkannten Beimengungen.

Die Nukleoproteide sind schwache Säuren; sie werden deshalb aus den Geweben mit Wasser oder schwachen Alkalien extrahiert und durch Säure gefällt. Säureüberschuß löst sie wieder und zersetzt sie langsam. Durch stärkere Einwirkung von Säuren, Alkalien oder Fermenten werden sie zerlegt und der Eiweißanteil weiter zersetzt. Pepsin und Tryptasen usw. spalten nur die Nukleinsäure ab, während ein spezifisches Ferment, die Nukleinacidase (S. 225), ebenso stärkere Säuren auch diese weiter spalten.

Die Nukleinsäuren sind dadurch charakterisiert, daß sie Purinkörper, Pyrimidinkörper und Kohlehydrate an Phosphorsäure gebunden enthalten. Nur diese Stoffe sind als Nukleinsäuren zu bezeichnen und von den anderen phosphorhaltigen Eiweißpaarlingen, wie sie z. B. im Casein vorhanden sind, streng zu trennen (S. 199).

Über die einzelnen Nukleoproteide ist wenig zu sagen, da sie in ihren Eigenschaften nahe übereinstimmen.

Die Nukleoproteide aus dem Fischsperma bleiben zurück, wenn man die Hoden mit Wasser extrahiert. Sie bestehen aus nukleinsaurem Protamin. In denen anderer Fische sowie des Seeigels Arbacia finden sich dagegen Histone, in denen der Säugetiere wieder andere Proteine.

Ein Nukleohiston ist das Nukleoproteid der Thymus, das fast 80% der Trockensubstanz der Leukocyten ausmacht. Es besteht aus mindestens 2 verschiedenen Nukleohistonen, die sich durch ihre Fällbarkeit mit verdünnter Chlorcalciumlösung unterscheiden. Auch in anderen Leukocyten, der Milz, des Eiters finden sich Nukleoproteide. Ein Nukleohiston findet sich auch in den Kernen der Blutkörper von Vögeln und Schlangen.

Das Pankreas enthält neben einem echten Nukleoproteid, das Nukleinsäure liefert, noch ein weiteres, das bei der Spaltung nur Guanylsäure (S. 133) ergibt. Dasselbe enthält vielleicht der Magensaft und die Milz, die Schilddrüse sowie die Leber, die aber daneben wohl noch ein echtes Nukleoproteid enthält.

Weiter findet man Nukleoproteide in allen Organen,

auch bei Wirbellosen, die noch wenig untersucht sind. Hierzu gehören wohl auch die sog. Nukleone, die man z. B. im Säugetiersperma gefunden hat, und die wieder zur Phosphorfleischsäure (S. 175) in Beziehungen stehen, die noch unklar sind.

IV. Die Fermente*).

A. Allgemeines.

Wenn wir am Schluß dieses systematischen Teiles einen kurzen Abriß der Fermente geben wollen, so müssen wir uns dessen bewußt sein, daß diese insofern aus dem Rahmen der bisher besprochenen Verbindungen fallen, als wir von ihrer eigentlichen chemischen Konstitution noch äußerst wenig wissen. Es ist sogar wahrscheinlich, daß die Fermente, ihrer chemischen Konstitution nach betrachtet, ganz verschiedenen Gruppen zuzuteilen sind.

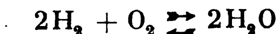
Und doch bilden diese eigenartigen Stoffe eine in sich fast völlig geschlossene Einheit, die es wohl berechtigt, sie als eigene Körperklasse zu behandeln. Diese liegt begründet in der eigenartigen chemischen Wirksamkeit, die sie entfalten.

Nach dem modernen Sprachgebrauch nennt man diese Wirksamkeit eine katalytische. Unter Katalyse verstehen wir die Beeinflussung der Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion durch solche Stoffe, die in der Endgleichung dieser chemischen Reaktion nicht erscheinen; wenn man also nur diese Endstadien betrachtet, an der Reaktion gar nicht teilnehmen. In den meisten Fällen wird diese Beeinflussung der Reaktionsgeschwindigkeit eine positive sein: der Katalysator also die Reaktion beschleunigen. Als wichtigste Grundlage muß dabei festgehalten werden, daß die Katalysatoren niemals Reaktionen herbeiführen können, die nicht von selbst

*) Ich werde hier meist das Wort „Ferment" benutzen und bemerke, daß die andere Bezeichnung „Enzym" damit völlig synonym ist.

eintreten könnten. Sie bringen also keinerlei neue Energien in das System hinein. In welchem Sinne und welchem Ausmaß Reaktionen überhaupt unter bestimmten Bedingungen eintreten können, ist durch die Gesetze der chemischen Dynamik festgelegt. Ganz im allgemeinen sei nur gesagt, daß nur solche Reaktionen spontan, d. h. ohne Zufuhr von äußerer Energie, eintreten können, bei denen Arbeit in irgendeiner Form geleistet wird. Meist sind diese Reaktionen solche, bei denen Wärme freigesetzt wird, die sogenannten exothermen Reaktionen, jedoch nicht immer. Gerade unter den Fermentreaktionen gibt es viele, bei denen die umgesetzten Wärmemengen sehr unbedeutend sind*). Jede chemische Reaktion strebt einem *Gleichgewicht* zu, das ganz allein durch die Gesetze der chemischen Dynamik bestimmt ist. Es hängt ab von der *Natur* der reagierenden Körper, von ihrer *aktiven Masse* (Konzentration) sowie von den äußeren Bedingungen, Temperatur, Druck usw. Die Katalysatoren haben nun niemals die Fähigkeit, die *Lage* dieses Gleichgewichtes irgendwie zu ändern. Die Reaktion strebt bei ihrer Anwesenheit demselben Gleichgewicht zu, wie wenn sie nicht vorhanden wären. Was durch ihre Wirkung verändert wird, und zwar meist im positiven Sinne, ist nur die *Geschwindigkeit*, mit der die Reaktion dem Gleichgewicht zustrebt. Es werden durch die Wirkung der Katalysatoren gleichsam Widerstände ausgeschaltet, die sonst das Einstellen des Gleichgewichtes verzögern; aber keine neuen Kräfte zugeführt. Man hat deshalb die Katalysatoren treffend mit einem Schmiermittel verglichen, das ja auch den Gang einer Maschine beschleunigt, ohne ihr wirklich neue Energie zuzuführen.

Nehmen wir einmal ein einfaches Beispiel: Die Reaktion



$$2H_2 + O_2 \rightleftarrows 2H_2O$$

---

*) Unter besonderen Umständen können auch solche Vorgänge katalytisch beschleunigt werden, bei denen Energie von außen aufgenommen werden muß, vor allem also endothermische Vorgänge. Für die wichtigsten Fermentprozesse kommt das aber nicht in Betracht, sondern nur für die mit geringer Wärmeaufnahme verlaufenden fermentativen Synthesen.

hat ihr Gleichgewicht bei niederer Temperatur praktisch völlig auf der rechten Seite, d. h. wenn man die Reaktion in Gang bringt, bleibt sie erst dann stehen, wenn die Vereinigung von Wasserstoff und Sauerstoff praktisch restlos erfolgt ist. Trotzdem hat diese Reaktion unter Umständen einen außerordentlich langsamen Verlauf. Wenn man beide Gase trocken mischt, kann man sie lange Zeit aufbewahren, ohne daß überhaupt eine merkliche Reaktion eintritt. Die Widerstände sind in solchen Fällen sehr groß, und daher die Reaktionsgeschwindigkeit äußerst klein. Bringt man aber einen Katalysator in das Gemisch, so tritt die Reaktion schnell ein und geht dann bis zum Gleichgewicht weiter. Hierzu kann man z. B. feinverteiltes Platin benutzen.

In anderen Fällen liegen die Gleichgewichte nicht so einseitig. So stellt sich z. B. beim Zusammenbringen von Säureestern mit Wasser stets ein Gleichgewicht her, das von der chemischen Natur des Esters und den äußeren Bedingungen abhängig ist. In der Reaktion:



stellt sich also dann das Gleichgewicht her, wenn noch eine bestimmte Quantität der beiden Stoffe auf der linken Seite einer bestimmten Menge auf der rechten Seite entspricht. Dieses Gleichgewicht ist dasselbe, ob man von links, also von Säure + Alkohol, oder von rechts, also von Ester + Wasser ausgeht. Aber auch hier geht die Reaktion unter Umständen sehr langsam. Erst beim Einfügen eines Katalysators in das System geht die Reaktion schnell zum Gleichgewicht. Als Katalysator bei dieser Reaktion benutzt man z. B. eine Mineralsäure, die durch ihren Gehalt an freien H-Ionen wirkt. Diese sind der eigentliche Katalysator. Bei Anwesenheit eines Katalysators stellt sich also das Gleichgewicht in kurzer, meßbarer Zeit her; in welcher Zeit, das hängt wieder von weiteren Bedingungen, wie z. B. von der Menge des Katalysators, ferner von der Temperatur usw. ab. Wo aber das Gleichgewicht liegt, das hängt nur von den in Reaktion tretenden Stoffen, nicht vom Katalysator ab, vor allem auch von den in die Reaktion

eintretenden Mengen, wie es das Massengesetz fordert. So kann bei großem Überschuß von Wasser in der eben gegebenen Gleichung sich das Gleichgewicht ganz nach links verschieben, d. h. praktisch kann der Säureester total in Säure + Alkohol gespalten werden; bei sehr starker Konzentration kann es umgekehrt weit rechts liegen, d. h. aus Säure + Alkohol sich in großem Maße der Ester bilden. Beide in umgekehrtem Sinne verlaufende Reaktionen kann der Katalysator beschleunigen. Wir stoßen also schon bei diesen einleitenden Betrachtungen auf das für die Fermentwirkung so wichtige Gesetz, daß ein Katalysator je nach den Bedingungen eine Reaktion in dem einen oder dem umgekehrten Sinne beschleunigen kann, also je nach Umständen spaltend oder synthetisierend wirken kann.

Wie ein Blick auf die beiden Gleichungen ergibt, erscheint der Katalysator in ihnen nicht; seine Wirkung wird also bei dieser einfachen Schreibung der Endzustände gar nicht erwähnt. Wir können uns also daraus gar kein Bild seiner Tätigkeit machen. In Wirklichkeit nimmt man zur Erklärung der meisten katalytischen Wirkungen an, daß er sich doch an der Reaktion beteiligt, indem er mit den reagierenden Stoffen lockere Verbindungen eingeht, die dann wieder zerfallen. Namentlich für die Auffassung der Fermente als Katalysatoren ist diese Anschauung von großer Bedeutung geworden.

Zu diesen Katalysatoren gehören nun also auch die Fermente. Auch sie haben die Fähigkeit, Reaktionen, die sonst langsam verlaufen würden, zu beschleunigen, und deshalb spielen sie bei den Vorgängen in den lebenden Zellen und den Körperflüssigkeiten eine sehr erhebliche Rolle. Sie sind als eigene Gruppe unter den Katalysatoren dadurch charakterisiert, daß sie nur von lebenden Zellen gebildet werden und daß sie kolloider Natur sind. Dies erklärt zum großen Teil eine Reihe wichtiger Besonderheiten, die sie vor den anorganischen Katalysatoren auszeichnen. Dazu gehört in erster Linie ihre Empfindlichkeit gegen die verschiedensten physikalischen und chemischen Einflüsse. Alle Fermente

sind thermolabil: die meisten werden schon bei 50—70° zerstört, nur wenige vertragen kurzes Kochen. Säuren und namentlich Alkalien geringer Konzentrationen schon vernichten ihre Wirksamkeit dauernd. Sehr kleine Konzentrationen von Säure unter 1% können unter Umständen fördernd wirken (s. unten). Auch Alkohol, Chloroform sowie viele andere organische Stoffe, ferner Schwermetallsalze in stärkeren Konzentrationen sind ebenfalls schädlich. Auch schon beim bloßen Aufbewahren gehen sie allmählich zugrunde. Alle diese Zeichen einer großen Empfindlichkeit sind wohl hauptsächlich auf ihre Eigenschaft als kolloidal gelöste Stoffe zu beziehen, deren Wirkung durch Zustandsänderungen aller Art, Ausflockungen usw., die mit einer Verminderung ihrer spezifischen Oberfläche einhergehen (S. 142), vernichtet wird. Es ist eben aller Wahrscheinlichkeit nach gerade die gewaltige Oberflächenentwicklung der kolloidal gelösten Fermente, die ihre katalytischen Wirkungen zum großen Teile bedingt. Man kann sich vorstellen, daß sie die Körper, deren Umsetzungen sie beschleunigen sollen, die Substrate der Fermentwirkungen, zunächst adsorbieren, unter Bildung solcher lockeren Verbindungen, wie wir sie bei Kolloiden häufig finden, und dadurch unter Umständen auch deren Oberfläche durch die feine Verteilung erhöhen; so kommt schließlich die Beschleunigung der Reaktion zustande, indem diese lockeren Verbindungen schnell in anderer Weise wieder zerfallen und sich aus dem noch unveränderten Substrate neu bilden.

Außerdem ist die Zurückführung auf Eigenschaften des kolloiden Zustandes geeignet, uns die sonderbarste Eigenschaft der Fermente, nämlich ihre ausgesprochene Spezifität, wenigstens etwas verständlicher zu machen, wenn auch hier noch sehr vieles unseren Kenntnissen unbegreiflich erscheint.

Die Spezifität der Fermente richtet sich zunächst auf größere Körperklassen. Fettspaltende Fermente greifen Eiweiß und Kohlehydrate nicht an, für die es wieder besondere Fermente gibt. Pepsin spaltet kein einziges Polypeptid, Trypsin spaltet einige, andere nicht,

die wieder zum Teil durch Erepsin und andere Peptasen gespalten werden. Aber das Seltsamste sind die haarfeinen Spezifitäten innerhalb derselben Körperklasse. Kein Polypeptid wird gespalten, das eine andere optische Form einer Aminosäure enthält, als wie sie natürlich vorkommen. Von den beiden stereomeren Methylglykosiden wird das eine nur von Fermenten des Maltasetypus, das andere nur von Fermenten des Lactasetypus gespalten. Invertase spaltet nur Rohrzucker, greift Maltose nicht an. Diese Beispiele lassen sich häufen. *Emil Fischer* hat dafür den klassisch gewordenen Vergleich zwischen den Fermenten und fein gearbeiteten Schlüsseln geprägt: Nur wo der Schlüssel zu dem bestimmt gearbeiteten Schlosse paßt, kann die bestimmte Wirkung erfolgen. In der Tat muß wohl der spezifischen Wirkung der Fermente, besonders der ungemeinen Verfeinerung gegenüber rein sterischen Verschiedenheiten, auch eine entsprechende sterische Struktur der Fermente selbst parallel gehen.

Abgesehen von diesem theoretischen Postulat wissen wir aber von der chemischen Struktur der Fermente noch so gut wie nichts. Die bisher dargestellten Fermentpräparate sind ohne allen Zweifel nie rein gewesen, sondern vermengt mit allerlei Nebenstoffen, vor allem Proteinen. Von diesen Kolloiden sind die Fermente ganz besonders schwer zu trennen. Erst in neuester Zeit hat man Präparate erhalten, die schon eher den Anforderungen entsprechen. Einige sind den Nukleoproteiden ähnlich, wie Trypsin und Pepsin; die Katalase ist peptonähnlich; andere, wie die Invertase, scheinen aber eine ganz andere Natur zu besitzen; einige Oxydasen scheinen relativ einfache Stoffe, nämlich Salze einiger organischer Oxysäuren zu sein. Die Peroxydase des Meerrettichs ist von *Willstätter* als ein N-haltiges Glykosid erkannt worden. Mit diesen spärlichen Kenntnissen ist also nicht viel anzufangen, und man ist immer noch im wesentlichen darauf angewiesen, die Fermente ausschließlich an ihren Wirkungen zu erkennen und zu messen.

Die **Wirkung der Fermente** erkennt man generell

daran, daß nach ihrer Zufügung zu einem Reaktionsgemisch sich eine chemische Veränderung kundgibt, die ohne sie praktisch nicht erfolgt wäre. Wenn man zu einer Proteinlösung Trypsin zufügt, so wird diese verändert, es tritt z. B. die rote Biuretreaktion auf, die Koagulation geht verloren, eventuell scheidet sich Tyrosin ab; kurz man kann nach einiger Zeit den Zerfall eines Teiles des Proteins konstatieren. In ähnlicher Weise erkennt man alle Fermentreaktionen am Verschwinden des ursprünglich vorhandenen Substrates oder am Auftreten charakteristischer Spaltprodukte. Diese haben wir im vorangegangenen schon erwähnt: bei Kohlehydraten, bei Proteinen, bei Fetten, bei Nukleinsäuren usw., und werden bei der speziellen Beschreibung der einzelnen Fermente nochmals darauf hinweisen.

Sehr häufig aber will man nicht nur das Vorhandensein eines bestimmten Fermentes erkennen, sondern auch die Stärke seiner Wirkung resp. seine relative Menge usw.; man sucht also nach quantitativen Messungen. Es hat sich nun ergeben, daß die Quantität der Fermentwirkungen von außerordentlich vielen Faktoren in der verschiedenartigsten Weise beeinflußt wird, so daß dieses Gebiet eine unübersehbare Fülle von Einzelheiten enthält, zum Teil voller Widersprüche, so daß an dieser Stelle nur das Allerwichtigste gestreift werden kann. Die Zeit, innerhalb welcher eine bestimmte Menge Substrat verändert wird, also das Maß der Reaktionsbeschleunigung durch den Katalysator, hängt in erster Linie von seiner Menge ab. In sehr vielen Fällen ist sie sogar direkt proportional der wirksamen Menge des Fermentes, in anderen Fällen bestehen kompliziertere Beziehungen, die man in den sogenannten „Fermentgesetzen" hat ausdrücken wollen, die aber zum großen Teil sehr mangelhaft fundiert sind.

Der zweite ausschlaggebende Faktor ist die Menge der umzusetzenden Substanz. Je mehr Moleküle des Substrates in der Volumeinheit sich befinden, je höher also die Konzentration ist, desto mehr können in der Zeiteinheit umgesetzt werden.

Wenn keine Hemmungen der Reaktion eintreten

(s. u.), folgt in sehr vielen Fällen die Reaktionsgeschwindigkeit dem Gesetze, daß die in der Zeiteinheit umgesetzte Menge stets proportional ist der gesamten noch nicht umgesetzten Menge, was durch die bekannte sog. logarithmische Formel für die Reaktionsgeschwindigkeit

$$\frac{dx}{dt} = K \cdot (a - x)$$

ausgedrückt wird. Dabei bedeutet a die Anfangsmenge, x die bereits umgesetzte, also $a - x$ die jeweilig noch vorhandene Menge, K die Geschwindigkeitskonstante, die nach Integration der Gleichung gefunden wird

$$K = \frac{1}{t} \ln \frac{a}{a - x}.$$

Außer der Masse des Fermentes und des Substrates spielt ferner eine sehr gewichtige Rolle die Temperatur. Erhöhung beschleunigt die Umsetzungen sehr energisch, wie bei allen chemischen Reaktionen. Die Wirkung der Temperatur wird aber bei vielen Fermenten dadurch sehr unübersichtlich, daß schon bei relativ niedrigen Temperaturen bereits eine fortschreitende Zerstörung des Fermentes eintritt, wodurch natürlich die Reaktion verlangsamt wird. Bei einer bestimmten Temperatur haben wir also immer die Resultante dieser beiden entgegengesetzten Wirkungen zu verzeichnen.

Ein dritter sehr wichtiger Faktor ist die Reaktion des Mediums, in welchem sich die Wirkung vollzieht. Die Konzentration an H-Ionen, die „Wasserstoffzahl", ist ausschlaggebend für die quantitative Wirkung aller Fermente. Sie ist bei einer bestimmten $[H^{\cdot}]$ ein Maximum, darüber und darunter geringer. Deshalb wirken stärkere Säuren und schon sehr verdünnte Alkalien verzögernd ein, auch wenn sie nicht direkt das Ferment zerstören, wie dies stärkere tun. Zum Teil wegen ihrer Wirkung auf die freien H-Ionen, zum Teil aus anderen, meist unbekannten Gründen wirken auch die verschiedensten Salze in der verschiedensten Richtung bald fördernd, bald hemmend auf die Reaktionsgeschwindigkeit ein. Ebenso verhalten sich viele organische Stoffe, von denen die meisten störend wirken.

Endlich haben in allen untersuchten Fällen die durch die Fermentwirkung selbst gebildeten Produkte

eine hemmende Wirkung, so z. B. die Aminosäuren bei der Eiweißspaltung, die Fructose bei der Spaltung des Rohrzuckers.

Sie beruht wahrscheinlich darauf, daß ein Teil des Fermentes an die Spaltprodukte, wenn sie nicht weggeschafft werden, gebunden bleibt, und deshalb die aktive Masse des Katalysators sich verringert. Unter Umständen kann die weitere Reaktion geradezu zum Stillstand kommen und „falsche Gleichgewichte vortäuschen. Entfernt man dann die Spaltprodukte, so geht sie weiter.

Endlich kann auch der hemmende Einfluß mancher Stoffe darauf beruhen, daß sie das Substrat der Einwirkung der Fermente entziehen. Setzt man z. B. zu einer Eiweißlösung, die man verdauen will, Formaldehyd, so bindet sich dieser an das Eiweiß, und das so veränderte Protein ist nun überhaupt nicht mehr angreifbar. Dadurch wird also die Menge des überhaupt verdaubaren Eiweißes vermindert, und damit die Quantität des umgesetzten in der Zeiteinheit.

Wir sehen also, daß sich bei der Messung einer Fermentwirkung eine Menge von Faktoren einstellen, die bald hemmend wirken, bald fördernd. Sie wirken entweder auf das Ferment selbst oder auf das Substrat, oder schließlich auf die Reaktionsgeschwindigkeit.

Die fördernde oder hemmende Wirkung dieser chemischen Stoffe, wie Säuren, Salze, organische Gifte, ist zwar bei den einzelnen Fermenten quantitativ verschieden, aber sie wirken doch im allgemeinen in vergleichbarer Art auf die Fermente ein. Eine ganz andere Erscheinung finden wir aber darin, daß es auch Stoffe gibt, die zu einzelnen Fermenten in ganz enger Beziehung stehen, in ganz spezifischer Weise fördernd oder hemmend nur auf bestimmte Fermente einwirken. Diese Stoffe bezeichnet man als spezifische Aktivatoren, wenn sie unterstützend, als spezifische Paralysatoren, wenn sie hemmend einwirken.

Bei den spezifischen Aktivatoren kann die Wirkung sich dermaßen verfeinern, daß die Fermente überhaupt nur dann wirken, wenn sie im Verein mit dem Aktivator wirken können: dann bezeichnet man die Substanzen als Kofermente. Die Gründe für diese Beziehungen sind recht verwickelt und in vielen Fällen noch nicht völlig aufgeklärt.

In einigen wichtigen Fällen liegt die Sache so, daß die Drüse, wie z. B. das Pankreas, nur eine Vorstufe des Fermentes, ein sogenanntes **Zymogen** oder Proferment sezerniert, das an sich ohne Wirkung auf das zugehörige Substrat ist. Das Trypsinogen des Pankreas ist unwirksam auf Proteine und muß erst durch einen aus der Darmwand stammenden Stoff, die Enterokinase, in aktives Trypsin übergeführt werden, ehe eine Wirkung zustande kommt. Auch das Proferment der Thrombase, des Fermentes der Blutgerinnung, muß erst durch eine „Kinase" aktiviert werden. Jedoch ist diese Erscheinung der Aktivierung von Vorstufen durch Aktivatoren sicherlich nicht die einzige Form. So wirkt das Ferment der Hefe, die Zymase, nur dann energisch auf den Zucker vergärend ein, wenn ein Koferment vorhanden ist. Dieses ist ein kochbeständiger Stoff, seine Natur und Wirkung aber noch ungeklärt (S. 249). Andererseits wirken aber auch Aldehyde sehr energisch fördernd auf gewisse Stadien der Zymasewirkung. Ein Koferment findet sich auch im Muskel des Warmblüters.

Die spezifischen Hemmungskörper oder Paralysatoren sind in ihrer Wirkung noch viel weniger aufgeklärt. Wahrscheinlich spielen sie vielfach die Rolle von echten **Antifermenten** im Sinne der Immunitätslehre, von Stoffen, welche die Fermente binden, und dadurch ihre Wirkung auf das Substrat aufheben. Es ist aber diese Wirkung schwer zu trennen von der Tatsache, daß unter Umständen eine einfache Adsorption von Fermenten durch andere Kolloide stattfindet, die vom Ferment nicht spaltbar sind, aber es durch die Absorption von dem eigentlichen Substrat „ablenken" und dadurch unwirksam machen. So ist z. B. die hemmende Wirkung von Serumalbumin auf Trypsin zu erklären.

Schließlich scheint es noch Fälle zu geben, wo sich in den Fermentlösungen Substanzen vorfinden, die zwar noch eine bindende, aber keine spaltende Wirkung auf das Substrat mehr ausüben, die sog. Fermentoide, und die dadurch, daß sie sich an die bindenden Gruppen des Substrates anheften, dieses „verstopfen" und dadurch der Wirkung des Fermentes den Weg versperren. Alle diese Analogien sind aus

der Immunitätslehre, der Lehre von den Toxinen und Antitoxinen gezogen; ob aber den scheinbaren Ähnlichkeiten wirkliche Wesensgleichheiten zugrunde liegen, ist bei der schweren Zugänglichkeit der Erscheinungen bislang nicht zu entscheiden.

Den Übergang von den einfachen Hemmungen einer Fermentwirkung zu der spezifischen Hemmung bildet der Einfluß der Spaltprodukte, deren Anwesenheit in jedem bisher untersuchten Falle die Wirkung in ganz spezifischer Weise beeinträchtigt. Diese Hemmung beruht darauf, daß sich das Ferment an die Spaltprodukte zum Teil bindet, und daß dieser gebundene Anteil von der Katalysatorwirkung ausgeschlossen wird. Dadurch wird natürlich die Reaktionsgeschwindigkeit verringert.

Schließlich kann die Hemmung einer Spaltung auch dadurch eintreten, daß die Bedingungen einer Umkehrung des Prozesses einer synthetischen Wirkung der Fermente günstiger werden. Wir haben schon S. 210 darauf hingewiesen, daß nach der Theorie ein Katalysator bei einer umkehrbaren, einem meßbaren Gleichgewicht zustrebenden Reaktion den Prozeß in beiden Richtungen beschleunigen kann. Dieses Postulat ist experimentell bei verschiedenen Fermenten realisiert worden. Zuerst fand man, daß das spaltende Ferment der Maltose, die Maltase, unter Umständen imstande ist, aus Traubenzucker ein Disacharid zu synthetisieren. Später entdeckte man auch die Bildung von Neutralfett aus Glycerin und Fettsäuren unter der Wirkung der Lipase, und auch eine Synthese proteinähnlicher Substanzen aus Abbauprodukten durch Fermente ist nicht unwahrscheinlich. Diese Fähigkeit der Fermente, Synthesen zu bewirken, ist für den Ablauf der Vorgänge in der lebenden Zelle vermutlich von großer Bedeutung.

Wirkung und Einteilung der Fermente.

Da man die Fermente nach ihrer chemischen Natur nicht gruppieren kann, so teilt man sie nach ihren Wirkungen ein. Zur Nomenklatur sei bemerkt, daß man allen Fermenten die Endsilbe „ase" gibt, um die Fermentnatur überhaupt zu kennzeichnen, und daß man dieses Suffix an den Stamm des Wortes anhängt, das den zu spaltenden Körper kennzeichnet. So heißt das spaltende Ferment der Stärke (Amylum): Amylase usw. Diese Nomenklatur ist leider nicht konsequent durchgeführt, wie wir im einzelnen sehen werden.

An großen Gruppen unterscheiden wir die Hydrolasen oder hydrolytischen Fermente, die Oxydasen und die Gärungsfermente oder Zymasen.

I. Die **Hydrolasen** bilden die große Mehrheit aller näher bekannten Fermente. Sie haben die Fähigkeit, Vorgänge zu katalysieren, bei denen unter Aufnahme der Elemente des Wassers größere Komplexe in einfachere Spaltprodukte zerfallen. Die wichtigeren Gruppen der Hydrolasen sind folgende:

1. Die Esterasen spalten Esterbindungen; zu ihnen gehören außer einigen Fermenten, die einfachere Säureester spalten, vor allem die fettspaltenden Fermente oder Lipasen, sowie die Lecithasen.

2. Die Karbohydrasen sind die Fermente, welche die einzelnen Gruppen der höheren Kohlehydrate spalten. Unter ihnen sind die wichtigsten die Fermente der Disacharide (Sacharase, Maltase usw.) und die Fermente der Stärke, Cellulose usw. (Amylase, Cellulase).

3. Die Glykosidasen sind eine große Gruppe von Fermenten, welche die Äther der Zucker, die sogenannten Glykoside zu spalten imstande sind. Sie spielen ihre Hauptrolle im Pflanzenreich. An dieser Stelle sei nur erwähnt, daß man eine im tierischen Stoffwechsel sehr wichtige Gruppe von Fermenten, welche die Nukleinsäuren spalten, am besten unter diesem Stichwort unterbringt, weil ihre wichtigste Funktion ebenfalls die Spaltung von Glykosiden der Zucker mit den Purinbasen ist.

4. Die Amidasen. Eine Gruppe von Fermenten, welche amidartige Körper weiter verändern. Zu ihnen gehört z. B. das im Tierkörper nicht vorkommende Ferment Urease, das Harnstoff in Kohlensäure und Ammoniak spaltet, ferner einige andere noch zu erwähnende, und vor allen Dingen die wichtige Gruppe derjenigen Fermente, welche Polypeptide und die ihnen ähnlichen Peptone spalten und die man als Peptasen oder Ereptasen zusammenfaßt. Sie finden sich im Darmsaft und in allen Geweben; aller Wahrscheinlichkeit nach enthält auch das Sekret des Pankreassaftes, das sogenannte Trypsin, ein Gemenge von Peptasen.

5. An die Amidasen am nächsten schließen sich die-

jenigen Fermente an, welche die eigentlichen Eiweißkörper spalten, die Proteasen, und die Eiweißkörper in Peptone resp. Polypeptide überführen. Zu ihnen gehören in erster Linie das Pepsin des Magensaftes sowie das Trypsin des Pankreassaftes, ferner aber auch ähnliche Fermente, die sich in den weißen Blutkörperchen, der Hefe, sowie in allen Organen auffinden lassen. Endlich gehört dazu auch das Ferment des Magensaftes, welches die Milchgerinnung bewirkt, das Lab, sowie möglicherweise das Ferment der Blutgerinnung, die Thrombase, der allerdings in letzter Zeit die Fermentnatur häufig abgesprochen wird.

II. Die Oxydasen sind sehr weitverbreitete und anscheinend sowohl im Tier- wie im Pflanzenstoffwechsel wichtige Fermente, über deren Wesen und Wirkungsart indessen noch manche Zweifel obwalten. Wie es scheint, muß man sie auf Grund der neueren Untersuchungen in zwei vollkommen getrennte Klassen teilen, nämlich erstens die eigentlichen Oxydasen, die wirklich Sauerstoff übertragen und dadurch Stoffe oxydieren, und die den dazu nötigen Sauerstoff entweder direkt aus der Luft entnehmen oder aber durch Vermittlung peroxydartiger Körper wirken, die ihren Sauerstoff unter Mitwirkung der Fermente leicht an oxydationsfähige Körper abgeben und ihn dann wieder aus der Luft entnehmen; und in die zweite Gruppe der sogenannten Oxydoredukasen, die überhaupt nicht eigentlich nur oxydierend wirken, sondern gleichzeitig oxydierend und reduzierend. Dies geschieht in der Weise, daß ein Molekül Wasser gespalten wird und der Sauerstoff unter der Mitwirkung des Fermentes an einen oxydablen Körper geht, der Wasserstoff gleichzeitig an einen leicht reduzierbaren. Diese Fermente scheinen im Stoffwechsel aller Lebewesen eine bisher noch nicht genügend gewürdigte Rolle zu spielen. Zu ihnen gehören anscheinend auch die bisher unter

III. Gärungsfermente oder Zymasen zusammengefaßten Fermente, deren Funktion es ist, aus Zucker in letzter Linie schließlich Alkohol und Kohlensäure zu bilden, sowie ferner Milchsäure. Es hat ganz den Anschein,

als ob sich bei näherer Erkenntnis dieser Prozesse die Wirkung der dabei tätigen Fermente auf solche gleichzeitig oxydierenden und reduzierenden Vorgänge beziehen läßt. Dabei tritt dann noch ein weiteres Ferment in Wirksamkeit, das die Fähigkeit hat, aus gebildeten Carbonsäuren die Carboxylgruppe abzuspalten, und das spalten, und das man deshalb als Carboxylase (*Neuberg*) bezeichnet hat.

IV. Abgesondert bisher von allen anderen Fermenten steht die sogenannte Katalase, die anscheinend keine andere Funktion hat als das Wasserstoffperoxyd H_2O_2 in H_2O und O zu spalten.

Die biologische Bedeutung der Fermente.

Die Wichtigkeit der F. für den Ablauf der Lebensvorgänge ist augenscheinlich eine ganz gewaltige, wenn auch durchaus nicht in allen Punkten geklärte. Wir sehen zunächst, daß sie überall vorkommen, wo Leben ist. Man kann ohne Einschränkung sagen, daß es keine lebende Zelle, ob Tier oder Pflanze, gibt, die keine Fermente enthielte. Daneben finden sie sich vielfach auch in den Säften frei sezerniert als Produkte der Zellen, welche sie als Werkzeuge für solche chemischen Umwandlungen abgeben, die nicht innerhalb der Zelle selbst verlaufen. Und für diese relativ leicht zu untersuchenden F. in den Säften ist die Bedeutung wenigstens einigermaßen aufgeklärt. Sie haben in erster Linie die Aufgabe, die Nährstoffe so vorzubereiten, daß sie in den Stoffwechsel hineingezogen werden können, also der Verdauung im weitesten Sinne des Wortes. Man bezeichnet sie demgemäß als Verdauungsfermente. Wir werden beim Kap. Verdauung sehen, wie ganz systematisch die Fermente des Speichels, des Magens und des Darmes die Nährstoffe so weit abbauen, daß sie resorbiert und weiter verwendet werden können. Und auch für den Fall, daß Teile der Nährstoffe der Darmverdauung entgehen und unzersetzt in die Blutbahn gelangen, finden sich dort Fermente, die sie abbauen. So tritt z. B. eine Vermehrung der sonst sehr spärlichen

Proteasen im Blute auf, wenn fremde Eiweißkörper in die Blutbahn gelangen, usw.

Sehr viel schwieriger ist es, die Wirkung der F. zu verfolgen, die zum mindesten während des Lebens nur in der Zelle selbst aufzufinden sind, und die man als intrazelluläre oder besser als Stoffwechselfermente bezeichnet. Wir nehmen zwar mit guten Gründen an, daß ein großer Teil der Abbauprozesse, die sich an den Nährstoffen und auch an den Zellstoffen selbst abspielen, durch die Wirkung der Zellfermente beschleunigt werden; und wir haben dies bei jeder Klasse von Nährstoffen hervorgehoben, aber nur in wenigen Fällen, wie bei den Proteasen und Nukleasen, kann man wenigstens die Hauptzüge dieser Vorgänge im Reagenzglase demonstrieren. Die meisten Fermentvorgänge in lebenden Zellen sind noch rein hypothetisch, insbesondere, soweit sie mit dem totalen Abbau der Zucker, Fette und Aminosäuren zu tun haben. Hier greifen neben F. vom Typus der Zymasen wahrscheinlich auch Oxydoreducasen und echte Oxydasen ein, doch sind die Fragen noch alle ungeklärt.

Gilt dies schon für den Abbau, so ist die weitere Frage, ob auch für die aufbauenden Prozesse, die zur Bildung der Depots von Fett und Glykogen, sowie endlich zum Aufbau von Zellmaterial und Gerüstsubstanzen führen, Fermentprozesse in Frage kommen, als für unsere Kenntnisse gänzlich unentschieden anzusehen.

Ein Wort sei noch der Bedeutung der F. für die Pathologie gewidmet. Einerseits können Anomalien im Fermenthaushalt krankhafte Prozesse hervorrufen. Für eine Reihe von Krankheiten nimmt man dies an. Bei schweren Vergiftungen, z. B. durch Phosphor, und bei der dieser klinisch ähnlichen gelben Leberatrophie hat man an eine Einschmelzung des Organs intra vitam, ganz vergleichbar der Autolyse, gedacht, die durch eine übermäßige Vermehrung der Proteasen oder durch Fortfall von normalen Hemmungen zustande kommen soll. Andererseits kann Ausfall bestimmter Fermentkräfte Störungen hervorrufen, so z. B. bei der Gicht, dem Diabetes usw. Alle diese Dinge sind noch recht unklar.

Endlich können F. eine Rolle spielen auch bei der Beseitigung pathologischer Prozesse, wie z. B. von Exsudaten, Blutungen usw.

Besonderes Interesse hat seit einigen Jahren, und zwar vor allem durch die Forschungen *Emil Abderhaldens*, die biologische Bedeutung einer Gruppe von Fermenten erlangt, die *Abderhalden* als Abwehrfermente bezeichnet hat. Es handelt sich hier in allererster Linie um eiweißspaltende Fermente, die in der Blutbahn auftreten, und zwar nur dann, wenn auf irgendeinem Wege körperfremdes Eiweiß in die Blutbahn hineingelangt. Da es nun eine Grundregel des tierischen Stoffwechsels ist, daß fremdartige Stoffe nicht in der Blutbahn verbleiben dürfen, so haben diese Fermente die Funktion, solches fremdartige Eiweiß zu zerstören, damit also dessen mögliche Schädlichkeit abzuwehren, und aus diesem Grunde hat sie *Abderhalden* als Abwehrfermente bezeichnet. Er hat den Nachweis geführt, daß solche Fermente immer auftreten, sobald fremdartiges Eiweiß oder auch fremde Peptone auf irgendeinem Wege in die Blutbahn gelangen.

Im weiteren Verlauf seiner Forschungen ist *Abderhalden* aber darüber hinaus zu sehr interessanten Konsequenzen gelangt; und gerade diese neueren Forschungen haben, obwohl sie nicht in ihren letzten Folgerungen unbestritten geblieben sind, außerordentlich großes Interesse erweckt. Er zeigte nämlich, daß es nicht nötig ist, daß wirklich ganz artfremdes oder körperfremdes Eiweiß in die Blutbahn gelangt, sondern daß solche Abwehrfermente auch in den Fällen auftreten, wo aus dem eigenen Organismus Eiweißkörper in die Blutbahn gelangen, die also zwar nicht körperfremd, wohl aber blutfremd sind, also das Eiweiß irgendwelcher anderer Organe. Auch dann bilden sich eiweißspaltende Fermente in der Blutbahn aus, die aber nun die ganz sonderbare Eigenschaft zeigen sollen, absolut spezifisch auf das Eiweiß eingestellt zu sein, durch dessen Wirkung sie erzeugt sind. Wenn also z. B. im Verlaufe einer Schwangerschaft Eiweiß aus der Placenta in die Blutbahn gelangt, so bildet sich dort ein ganz spezifisches Ferment aus, das nur Placentareiweiß abbaut, alles andere Eiweiß aber nicht. Ebenso soll z. B. bei Lebererkrankungen ein spezifisch auf Lebereiweiß eingestelltes, bei Gehirnerkrankungen ein spezifisch auf Gehirneiweiß eingestelltes Ferment in der Blutbahn auftreten. *Abderhalden* hat aus diesen Befunden ein ganzes System einer neuen Serodiagnostik der inneren

Krankheiten aufgebaut, und es wären diese Forschungen also auch praktisch von größter Wichtigkeit, wenn eben nicht gegen seine Behauptung, daß die Spezifität der Fermente eine absolute ist, energischer Widerspruch erhoben worden wäre. Jmmerhin sind seine Befunde, daß auch beim Eindringen von Organeiweiß in die Blutbahn irgendwelche Abwehrfermente von ziemlich weitgehender Spezifität auftreten, von größter biologischer Bedeutung. Die Quelle dieser Blutfermente scheinen wenigstens in den Fällen die Blutzellen selbst, also die weißen und roten Blutkörperchen zu sein, wenn es sich um wirklich körperfremdes Eiweiß handelt; dagegen ist es nicht ausgeschlossen, daß die gänzlich organspezifischen Fermente aus den Zellen der Organe selbst entstammen. Ähnliche Abwehrfermente bilden sich, abgesehen von den Eiweißkörpern, auch dann aus, wenn man einfachere Stoffe, wie z. B. Rohrzucker, in die Blutbahn injiziert. Sie haben, ganz allgemein ausgedrückt, die Fähigkeit, solche Stoffe durch fermentativen Abbau zu vernichten, die nicht in die Blutbahn hineingehören, und sichern dadurch die strenge chemische Geschlossenheit des Aufbaues der inneren Organe vor jeder Störung. Es ist durchau snicht ausgeschlossen, daß die Abwehrvorgänge, die sich einstellen, wenn körperfremde Zellen, also fremde Blutkörperchen oder Bakterienleiber usw. in die Blutbahn gelangen, diesen Vorgängen der fermentativen Abwehr außerordentlich nahestehen, daß also Bakterizidie und Hämolyse durch solche spezifische Abwehrfermente verrichtet werden, doch ist eine sichere Parallelsetzung dieser beiden Prozesse bisher noch nicht möglich (vgl. a. Kap. Antigene).

B. Die einzelnen tierischen Fermente.

I. Esterasen oder Lipasen.

Die Esterasen spalten Säureester in Alkohol und Säure. Die tierischen Esterasen spalten auch einfache Ester, am besten z. B. Aethylbutyrat, sowie den Glycerinester der Buttersäure, das Monobutyrin. Dagegen wirken sie nur langsamer auf die echten Neutralfette, so daß man früher die Wirkung auf diese einem besonderen F., einer Lipase zugeschrieben hat. Es handelt sich aber doch wohl um dieselbe Gruppe von F.

Esterasen finden sich im Sekret des Magens, Darmes und Pankreas, in allen Organen und in geringer Menge im Blut. Die einzelnen F. scheinen etwas verschiedener Natur zu sein. Am wichtigsten sind sie natürlich durch ihre Fähigkeit zur Spaltung der Neutralfette, sowohl

wundern, wenn die Amylase eine fast ubiquitäre Verbreitung besitzt. Sie findet sich bei allen Pflanzen, auch Kryptogamen. Im Tierkörper ist sie ein Bestandteil wohl jeder Zelle, kommt außerdem im Blut, Lymphe, Speichel, Darmsekret und Pankreassaft vor. Am besten bekannt ist die Amylase des Malzes, die bei der Bierbereitung eine entscheidende Rolle spielt, und die das erste überhaupt entdeckte Ferment ist. (*Payen* und *Persoz* 1833). Im Tierkörper dient die Amylase zwei Zwecken, einerseits im Darm bei der Verdauung der zugeführten Stärke, die schon im Munde durch die Speichelwirkung beginnt (vgl. bei Verdauung), und bei der Spaltung des Glykogens, vor allem der Glykogendepots in der Leber und den Muskeln (S. 85).

Nach neueren Ansichten besteht die Amylase aus zwei Fermenten. Das eine, die eigentliche Amylase, hat nur die Fähigkeit, die Stärke bis zu Dextrinen zu spalten, während eine Dextrinase den weiteren Abbau der Dextrine zu Maltose bewirkt. Die Kenntnis des Stärkeabbaues liegt im übrigen noch ziemlich im Argen (S. 78).

Von der Amylase des Malzes, die überhaupt in jeder Beziehung das bestuntersuchte F. dieser Art ist, sind in neuerer Zeit Präparate dargestellt worden, die einigermaßen rein zu sein scheinen. Danach wäre diese Amylase kein Eiweißstoff und zeigt auch nicht einmal alle Reaktionen der Kolloide, so daß man ein nicht allzugroßes Molekül anzunehmen hätte.

Die Amylase des Tierkörpers zeigt einige Abweichungen in bezug auf Wirksamkeit usw. von der Malzamylase, so daß wahrscheinlich mehrere A. existieren.

Ihr Nachweis beruht im Prinzip darauf, daß man entweder das Verschwinden der bekannten blauen Jodreaktion der Stärke konstatiert, oder daß man das Auftreten von Zucker durch den Nachweis der Reduktion beobachtet. Auf demselben Grundprinzip beruhen die quantitativen Messungen der diastatischen Wirkung.

Die der Stärke ähnlichen Polysacharide werden durch ähnliche Fermente gespalten. Da sie indessen im Körper der Wirbeltiere nicht vorkommen, seien sie hier übergangen. Erwähnt sei nur, daß ein F., das Cellulose löst (Cellulase), auch in Bakterien vorkommt, und daß aus diesem Grunde ein erheblicher Teil der von Wiederkäuern aufgenommenen Cellulosemassen durch die Darmbakterien verdaut und so dem Tiere nutzbar gemacht wird.

Auch die Verdauungssäfte einiger Wirbellosen (Schnecken)

sind imstande, Cellulose abzubauen. Bei Wirbellosen findet sich auch ein F., das das Polysacharid Inulin in d-Fructose spaltet (Inulinase), und das nach Inulinfütterung sich auch in den Verdauungssäften von Säugetieren findet.

III. Die Proteasen.

Die wichtigsten und am besten untersuchten unter allen F. sind die eiweißspaltenden, proteolytischen F. oder Proteasen.

Ihre Erkenntnis hat dank den großen Fortschritten der Eiweißchemie in den letzten Jahren ebenfalls große Erfolge erzielt, und das Gebiet, das früher zu den allerschwierigsten gehörte, ist heute in großen Zügen aufgeklärt.

Im Prinzip kann man zwei größere Gruppen unter den Proteasen unterscheiden. Eine spaltet die genuinen Eiweißstoffe, soweit sie überhaupt einer fermentativen Spaltung zugänglich sind, zunächst nur so, daß noch komplexere Substanzen, die sogen. Albumosen und Peptone, übrigbleiben, Stoffe, die, wie wir S. 173 ausgeführt haben, aller Wahrscheinlichkeit nach nichts anderes sind, als unentwirrte Gemische von Polypeptiden und ähnlichen Substanzen. Es ist dies die Gruppe der eigentlichen Proteasen, weil sie eben wirklich genuines Eiweiß angreifen. Dazu gehören mehrere Untergruppen. Erstens die Pepsinasen, zu denen das Pepsin des Magensaftes gehört, sowie einige wenige F. anderer Tiere und einiger Pflanzen. Charakteristisch für diese Gruppe ist ihre Wirksamkeit bei relativ stark saurer Reaktion, sowie ihre Unfähigkeit, irgendeines der bekannten Polypeptide zu spalten. An die Pepsinasen schließt sich eng das Labferment an. Eine zweite Untergruppe sind die Proteasen der Gewebe, ebenfalls bei schwach saurer Reaktion wirksam. Schwierig zu beurteilen ist die Stellung der dritten Untergruppe, der Tryptase des Pankreas. Sie spaltet zwar auch genuine Eiweißkörper, und zwar bei schwach alkalischer Reaktion. Die Wirkung der Fermentpräparate aus Pankreassaft ist aber auch insofern anders, als auch freie Aminosäuren entstehen. Deshalb muß man

ihm die Fähigkeit zuschreiben, Polypeptide zu spalten, wie auch der Versuch an rein dargestellten Polypeptiden gezeigt hat. Indessen ist dies allem Anschein nach keine Wirkung der Tryptase selbst. Vielmehr enthält das Pankreassekret noch andere F., welche imstande sind, die zunächst entstehenden Peptone weiter zu spalten. Diese Gemische von F. finden sich auch sonst vielfach verbreitet, so im Darm (Erepsin), wie in allen Zellen. Es ist dies die Gruppe der Peptasen, die genuine Eiweißkörper nicht angreifen, sondern nur Polypeptide resp. Peptone spalten. Die Peptasen sind also die zweite Hauptgruppe der Proteasen.

Die Proteasen spielen eine große Rolle im Stoffwechsel aller Lebewesen, da sie sowohl die Spaltung des Nahrungseiweißes im Darmkanal vollziehen, als auch die Aufspaltung von Zelleiweiß bei den Prozessen des intermediären Eiweißabbaus, die wir S. 181 berührt haben. Da auch in den Organen selbst Proteasen vorhanden sind, so lassen sich diese Erscheinungen studieren, wenn man Organe nach dem Tode herausnimmt und sie unter Ausschluß von Fäulnis sich selbst überläßt. Dann treten Zerfallserscheinungen auf, die man unter dem Namen Autolyse der Gewebe zusammenfaßt.

Der Nachweis von Proteasen beruht entweder darauf, daß man das Verschwinden vorher dagewesenen Eiweißes feststellt. Dazu benutzt man das Auflösen eines Stückchens festen Eiweißes, z. B. einer Fibrinflocke, oder den Verlust der Koagulierbarkeit usw. Oder man erkennt die Spaltung an gewissen Farbenreaktionen, z. B. dem Auftreten der roten Biuretreaktion, die für die Spaltprodukte der Eiweißstoffe charakteristisch ist, oder der Tryptophanreaktion usw. Oder aber man beobachtet direkt das Auftreten bestimmter leicht erkennbarer Spaltprodukte, wie z. B. des Tyrosins.

Durch die kombinierte Wirkung der Proteasen zerfallen die Proteine, soweit sie überhaupt durch Fermente spaltbar sind, schließlich in die einfachsten Bausteine des Proteinmoleküls. Einige Proteine sind aber überhaupt nicht durch F. spaltbar, wie z. B. das Keratin.

1. Das Pepsin.

Das Pepsin ist unter der Gruppe der Pepsinasen das einzige uns hier interessierende F. Es ist der charak-

teristische Bestandteil des Magensaftes und der Träger der Magenverdauung. Es wird von den Hauptzellen des Fundus sezerniert, sowie im Pylorus.

Wenn man reinen Magenfistelsaft eines Hundes dialysiert, oder beim einfachen Abkühlen scheidet sich eine Substanz aus, die man als ein einigermaßen reines Pepsin anzusehen hat. Es scheint den Nukleoproteiden nahezustehen.

Das Pepsin findet sich bei allen Wirbeltieren, die einen Magen besitzen, fehlt also nur bei einem Teil der Fische. Ob bei magenlosen Tieren Pepsin oder ähnliche F. vorkommen, ist mindestens sehr zweifelhaft. Bei schweren Erkrankungen der Magenschleimhaut kann es fehlen oder vermindert sein.

Vor den anderen Proteasen zeichnet sich Pepsin dadurch aus, daß es noch bei einer viel höheren $H^{\cdot}$-Ionenkonz., also einer stärkeren Acidität des Mediums wirkt; die beste Konz. für Salzsäure ist etwa 0,01 Normal bei $(H^{\cdot}) = 10^{-2}$.

Ein gewisser Grad von Acidität ist sogar für die Pepsinwirkung absolut notwendig, in neutraler Lösung wirkt es nicht, in alkalischer L. wird das freie F. schnell zerstört. Doch ist es in Bindung an Proteine, also bei der Wirkung, etwas resistenter gegen schwaches Alkali, was für den Fortgang der Verdauung im Darm wichtig ist (s. im Kap. Verdauung).

Pepsin greift eine große Reihe von Proteinen an, nur wenige, wie Mucin und Keratin, sind resistent. Diese und noch einige andere sind auch gegen Tryptasen resistent; die einzigen, die nur von Trypsin, nicht von Pepsin gespalten werden, sind die Protamine. Dies hängt wohl mit ihrer relativ einfachen Konstitution zusammen. Denn das Pepsin kann überhaupt nur die bisher unbekannten Bindungen lösen, welche die Peptone zum Eiweißmolekül formen; die bekannten einfacheren Bindungen, wie sie in den Polypeptiden vorkommen, sind dem Pepsin unzugänglich.

Deshalb bleibt, wie mehrfach erwähnt, die Pepsinwirkung und damit die Magenverdauung stehen, sobald nur noch Polypeptide (Albumosen, Peptone) vorhanden sind.

In der Magenschleimhaut findet sich ein Hemmungskörper, das sog. Antipepsin, das den Magen vor der Verdauung durch das eigene Pepsin schützen soll; doch ist seine Natur und Wirkung noch sehr unklar. Nach Injektion von Pepsinlösungen bei Gänsen hat man auch im Serum ein Immunantipepsin auffinden können.

Dem Pepsin jedenfalls sehr nahe verwandt ist das ebenfalls im Magen vorkommende Labferment oder Chymase. Es ist das das Ferment der Milchgerinnung, das Casein in Paracasein und die Molkenalbumose spaltet. Das Paracasein fällt als Kalkverbindung aus. Näheres S. 200.

Es wird vielfach angenommen, daß diese Wirkung nur den ersten Akt einer hydrolytischen Aufspaltung des Caseins bedeutet, sowie daß das Lab des Magens einfach mit dem Pepsin identisch sei. Die Frage ist unentschieden, es spricht jedoch für die Auffassung der Wirkung als einer Caseinspaltung die Tatsache, daß solche Wirkungen sich auch an den verschiedensten anderen Stellen finden; in Organen, im Pankreassaft und in vielen Pflanzen, wo ein Zweck insofern gänzlich unersichtlich ist, als die F. dort niemals mit Milch in Berührung kommen können.

Das sog. Lab ist ein Sekretionsprodukt des Magens, speziell bei jungen Tieren, und wird hauptsächlich aus dem Kälbermagen gewonnen. Es wirkt am besten bei sehr schwach saurer Reaktion, also anders wie Pepsin. Hier handelt es sich wohl doch um ein vom Pepsin verschiedenes Agens, das aber auch eine Protease ist. Wahrscheinlich liegt also die Sache so, daß bei jedem Abbau des Caseins durch Proteasen ein Stadium der Paracaseinbildung eintritt, daß aber dennoch im Magen junger Tiere noch ein speziell auf den Caseinabbau eingerichtetes Ferment Lab vorhanden ist, das bei schwach saurer Reaktion am besten wirkt.

2. Tryptase.

Wenn man mit Hilfe einer Fistel reinen Pankreassaft gewinnt, so enthält dieser eine Gruppe von Fermenten, die man bisher gewöhnlich Trypsin genannt hat; und die Proteine bis zu freien Aminosäuren auf-

spaltet, also auch Polypeptide, wenn auch nicht alle, angreift. Neuere Forschungen haben aber ergeben, daß hier mehrere F. anwesend sind, nämlich eine eigentliche Protease, die das genuine Eiweiß angreift, und daneben Peptasen, welche eine große Anzahl Polypeptide spalten. Will man also den historischen Namen Trypsin beibehalten, so bezeichnet dieser fortan das Präparat, nämlich den eiweißspaltenden Pankreassaft. Der eigentlichen Protease muß man dann einen anderen Namen, nämlich Tryptase geben. Die reine Wirkung des Trypsins findet man nicht in den früher vielfach benützten Extrakten aus der Drüse selbst, da man in diesem natürlich auch Gewebsfermente mit bekommt. Will man reine Tryptasewirkungen untersuchen, darf man nur mit Fistelsaft arbeiten. Hier findet sich aber auch nicht das fertige F., sondern eine an sich unwirksame Vorstufe, das Trypsinogen. Diese wird nun in einer sehr eigenartigen Weise aktiviert. Setzt man nämlich zum unwirksamen Fistelsaft etwas Extrakt aus Darmschleimhaut, so wird das F. aktiv. Man nimmt an, daß die Darmschleimhaut einen Stoff enthält, der den spezifischen Aktivator für das Trypsin darstellt: eine „Kinase". Nach ihrer Herkunft bezeichnet man sie als Enterokinase. Ähnliche Kinasen sind auch in Leukocyten, in Bakterien und anderswo gefunden worden.

Nur bei besonderer Sorgfalt ist der Pankreasfistelsaft wirklich inaktiv. Sobald er auch nur im geringsten mit der Darmwunde in Berührung kommt, nimmt er schon Enterokinase auf und wirkt aktiv.

Über die Wirkungsart dieser Aktivierung ist man noch nicht einig. Während die einen annehmen, daß der Übergang von Trypsinogen in Trypsin eine Fermentwirkung ist, bei der Trypsin als ein ganz neuer Körper entsteht, fassen andere die Bindung als eine Erscheinung auf, ähnlich der Bindung zwischen einem Ambozeptor und dem Komplement (s. S. 253), wobei das Trypsinogen als Komplement, die Kinase als Ambozeptor fungieren soll. Die Frage ist mit den heutigen Mitteln nicht zu entscheiden. Neben der Kinase scheint es noch andere Aktivatoren des Trypsinogens zu geben, nämlich vor allem die Kalksalze.

Wir haben uns hier jedenfalls nur mit dem fertigen F. Tryptase und seinen Wirkungen zu befassen.

allein die betreffenden neutrophilen Leukocyten besitzen. Das F. ist aus zerfallenen Leukocyten darstellbar. Es spielt wahrscheinlich im Körper eine große Rolle, so z. B. bei der Spaltung und Aufsaugung pathologischer Neubildungen, wo es mit den echten Gewebsfermenten (s. unten) zusammenarbeitet, sowie beim Eindringen körperfremder Eiweißstoffe in die Blutbahn, wie dies durch Injektion und gelegentlich auch durch Übertritt aus dem Darm geschehen kann. Dann werden anscheinend durch dieses F. die fremden Proteine zerstört. (Abwehrferment, S. 222). Das F. steht auch sicherlich im Zusammenhange mit der Zerstörung fremder Zellen durch die Phagocyten (Blutzellen, Bakterien).

Gegen das F. gibt es einen Hemmungskörper, wie gegen Trypsin.

b) Die Gewebeproteasen, Autolyse.

Wie schon erwähnt, kommen Proteasen in fast sämtlichen Geweben des Organismus vor. Wenn man also diese herausnimmt und unter Ausschluß von Fäulnis (z. B. durch Chloroform oder Toluol) bei Körpertemp. sich selbst überläßt, so treten Zerfallserscheinungen auf. Es entstehen dabei die üblichen Abbauprodukte, jedoch geht die Wirkung weiter als beim Trypsin, weil durch die gleichzeitige Wirkung von Peptasen alle Polypeptide gespalten werden. Ferner geht wegen der Anwesenheit der Arginase (s. S. 237) auch das Arginin in Stücke, ein Umstand, der eine Zeitlang als Unterschied der Autolyse von der Verdauung angesehen wurde, bis man ihn aufklären konnte. Daneben aber spielen noch andere F. eine Rolle, so Lipasen, ferner die Aufspaltung der Nukleine usw., so daß die Autolyse ein sehr komplizierter Prozeß ist.

Die Proteasen der Gewebe sind zum Teil in annähernd reiner Form isoliert, besonders durch Anwendung der Preßsäfte aus Organen nach der *Buchner*schen Methode. Im allgemeinen scheinen die Organfermente insofern einigermaßen spezifisch zu sein, als sie eben nur das Eiweiß des eigenen Organs aufspalten, nur in beschränkter Weise können sie auch andere Organe angreifen. (He-

terolyse.) Die Frage ist namentlich an Tumoren geprüft worden, die eine sehr starke Autolyse zeigen, im Hinblick darauf, daß vielleicht die Bösartigkeit solcher Neubildungen zum Teil darauf beruhen könnte, daß ihre F. auch Organeiweiß angreifen. Sicher ist diese Frage nicht entschieden, wenn auch zweifellos die Fermentprozesse in Tumoren einige Besonderheiten zeigen. Dagegen hat die Autolyse eine große physiologische Bedeutung insofern, als sie uns am herausgenommenen Objekt ein Bild des Eiweißabbaues der Organe widerspiegelt, wie er auch, nur gezügelt durch physiologische Hemmungen, intra vitam eintritt. Der physiologische Eiweißabbau in den lebenden Organen vollzieht sich fraglos auch mit Hilfe solcher intrazellulärer Fermente. Bei pathologischen Bedingungen (schwere Infektionen, Phosphorvergiftung) können wir auch im lebenden Körper in annähernd gleichem Umfange derartige Abbauprozesse, speziell an der Leber, beobachten. Ferner treten bei Einschmelzung von Gewebsneubildungen, z. B. Pneumonieexsudaten, solche Prozesse ein, bei denen allerdings wohl auch die Leukocytenfermente eine große Rolle spielen.

Die spezifischen Abwehrfermente (S. 222) sind wahrscheinlich auch Zellproteasen der Organe.

Anhang: Zu den Proteasen gehört schließlich noch das Fibrinferment als das wirksame Agens der Blutgerinnung. Das Ferment bildet sich aus einer Vorstufe, dem Prothrombin, durch Zusammentritt mit einer Kinase und mit Kalksalzen (S. 188).

Die Vorstufe ihrerseits bildet sich vermutlich aus den Blutplättchen bei ihrem Zerfall. Über das Ferment selbst ist noch sehr wenig bekannt; in neuerer Zeit fängt man sogar an, überhaupt den fermentativen Charakter der Blutgerinnung zu bezweifeln und die Ausscheidung des Fibrins als einen einfachen Ausflockungsvorgang durch die gegenseitige Beeinflussung mehrerer Kolloide aufzufassen. Die ganze komplizierte Frage entzieht sich an dieser Stelle einer näheren Besprechung.

4. Amidasen und Peptasen.

Die Gruppe der A. umfaßt eine Reihe von Fermenten, welche die Bindung von Kohlenstoff und Stickstoff lösen, in der Hauptsache also die Bindung $—C\langle^{O}_{NH}\ldots$

Die wichtigsten sind die polypeptidspaltenden Fermente oder Peptasen. Diese Fermente sind von großer Bedeutung, da sie die Polypeptidgemische, wie sie beim Abbau der Proteine zunächst entstehen, vollkommen in Aminosäuren aufspalten. Sie spalten aber neben den natürlichen Peptonen nur solche Polypeptide, die aus in der Natur vorkommenden Aminosäuren zusammengesetzt sind; schon das Vorhandensein der optischen Antipoden der natürlichen Aminosäuren macht die Polypeptide unspaltbar.

Peptasen finden sich auch in den Darmsekreten. Am ersten bekannt wurde das in der Darmschleimhaut und auch im Darmsaft enthaltene **Erepsin.** Aber auch das Pankreassekret enthält aller Wahrscheinlichkeit nach eine Peptase (S. 231), die sich vom Erepsin dadurch unterscheidet, daß sie nicht alle vorkommenden Polypeptidbindungen spalten kann, so daß manche Peptone (Antipeptone S. 173) der Wirkung des „Trypsins" gegenüber beständig sind. Deswegen hat das Darmerepsin auch eine große Bedeutung; denn es spaltet alle Albumosen und Peptone, sowie alle überhaupt spaltbaren, d. h. aus natürlichen Aminosäuren zusammengesetzten Polypeptide. Es hat also bei der Verdauung die Funktion, die durch Trypsin begonnene Aufspaltung der Polypeptidgemische bis zum Ende fortzuführen (vgl. bei Verdauung).

Erepsin greift genuine Eiweißkörper mit Ausnahme von Casein, Protaminen und Histonen nicht an.

Peptasen finden sich ferner in allen Zellen und Geweben vor und spielen deshalb eine wichtige Rolle im Zellstoffwechsel. Die einzelnen Gewebspeptasen zeigen gegenüber verschiedenen Polypeptiden gewisse Unterschiede, die aber unwesentlich sind. Im Blute sind ebenfalls verschiedene P. vorhanden, je nachdem man Plasma oder Blutkörper untersucht.

Wie in allen Geweben kommt natürlich auch im Pankreasgewebe eine P. vor. Wenn man also Gewebsextrakte anstatt Fistelsaft nimmt, so bekommt man neben dem eigentlichen Trypsin noch die P. in die Lösung und kann damit Wirkungen erzielen, die dem reinen Trypsin nicht zukommen. Dieser Irrtum hat ungemein viel Verwirrung angestiftet.

Die Darmpeptasen wirken am besten bei sehr schwach alkalischer Reaktion, die der Gewebe bei schwach saurer.

Als Reagens für P. benutzt man am besten Glycyl-l-tyrosin, das, gegen Trypsin resistent, von allen Peptasen leicht unter Abspaltung des leicht erkennbaren Tyrosins gespalten wird.

Den Peptasen verwandt sind einige andere Amidasen. So ist z. B. ein F., das Hippursäure in Benzoesäure und Glykokoll spaltet, in fast allen Geweben verbreitet, das sog. Histozym. Ebenso werden andere Säureamide, z. B. Acetamid, in den autolysierenden Organen gespalten. Ein Harnstoff in Kohlendioxyd und Ammoniak spaltendes F., die Urease, kommt in den Bakterien vor, welche die ammoniakalische Harngärung bewirken, Micrococcus Ureae usw. Es läßt sich aus ihnen isolieren, und findet sich auch in vielen Pflanzen.

Eine etwas abweichende Wirkung hat ein Ferment der Organe, das isolierbar ist und aus Arginin Ornithin und Harnstoff abspaltet (S. 26). Es wird Arginase genannt und findet sich hauptsächlich in der Leber. Durch seine Wirkung ist eine Möglichkeit der Harnstoffbildung aufgeklärt.

Ihr nahestehend, aber in ihrer Wirkung unaufgeklärt, sind die F., die Kreatin und Kreatinin umwandeln, und zwar entsteht zunächst aus Kreatin unter dem Einfluß der Kreatase Kreatinin, das dann weiter in bisher unbekannter Art umgewandelt wird (S. 30).

Endlich schließen sich an die Amidasen Fermente an, welche die Aminogruppe (NH_2) abspalten und sie durch OH ersetzen, und zwar in den Purinen Adenin und Guanin, wobei Hypoxanthin resp. Xanthin entstehen, resp. in deren Nukleosiden (S. 133). Diese F. nennt man Adenase und Guanase. Sie sind ebenfalls ausgesprochene Organfermente und spielen beim Umsatz der Nukleine im Stoffwechsel eine wichtige Rolle.

Dagegen sind F., welche dieselbe Umwandlung etwa bei den Aminosäuren vornehmen sollten, trotz einiger Behauptungen bisher nicht nachgewiesen. Der Vorgang der Desaminierung geht nur an lebenden Zellen vor sich, ist auch im übrigen kein einfacher Ersatz von NH_2 durch OH, sondern gleichzeitig eine Oxydation (S. 181).

IV. Die Oxydasen.

Diese Gruppe von F. vermittelt Oxydationsreaktionen. Den dazu nötigen Sauerstoff entnehmen sie entweder aus der Luft: Eigentliche Oxydasen oder Aeroxydasen. Oder aber sie bewirken die Oxydation ohne Luftsauerstoff, indem sie den Sauerstoff einem anderen Stoff entziehen und diesen dadurch reduzieren: Oxydoredukasen.

Die durch solche Fermente eingeleitete Oxydation ist niemals eine sehr tiefgreifende, sie führt z. B. nie zu energischen Angriffen auf das Kohlenstoffgerüst der Stoffe; es handelt sich stets nur um geringfügige Veränderungen, in der Hauptsache um Entfernung einiger Wasserstoffatome (Dehydrierung). Diese Tatsache ist sowohl für die Einschätzung der biologischen Bedeutung, wie auch für die Theorie der Reaktion von großer Wichtigkeit.

Es handelt sich dabei in erster Linie um die Aufklärung der Wirkung der Oxydoredukasen, weiterhin aber um die Frage, ob beide Gruppen von Fermenten verschiedenen Wirkungsmechanismen folgen, oder ob beider Wirkung auf einem Prinzip beruht. Es stehen sich hier zwei Ansichten gegenüber; die älteren (*Engler*, *Bach*, *Palladin*) nehmen für beide Gruppen Verschiedenheit an, während die neue Theorie *Wielands* die Einheitlichkeit des Mechanismus auf Grund seiner im Prinzip abweichenden Erklärungsart vertritt.

Es ist im übrigen sehr gut möglich, daß beide Ansichten Geltung haben, und daß für eine Reihe von Oxydasen der eine, für andere der andere Modus zu Recht besteht.

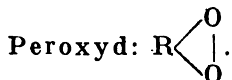
Die älteren Ansichten gehen davon aus, daß der Sauerstoff das primär wirksame ist.

Da die Oxydationsreaktionen, die hier in Betracht kommen, durch molekularen Sauerstoff, wie er in der Luft vorhanden ist, nicht bewirkt werden, so kam man schon früh zu der Ansicht, daß auch bei diesen Reaktionen irgendwie ein Zerfall von molekularem O_2 zu aktivem O eintreten müßte. Nur der Weg, auf welchem dieser Zer-

fall von Sauerstoff in aktive Atome erfolgen sollte, war äußerst schwer zu ermitteln.

Es sind eine Reihe Theorien aufgestellt worden, von denen die *Bach*sche den größten Anklang gefunden hat. Sie hat folgenden Inhalt:

Irgendein organischer Stoff nimmt molekularen Sauerstoff aus der Luft auf und bildet mit ihm ein



Diese Peroxyde geben nun an sich schon relativ leicht atomistischen Sauerstoff O ab und wirken infolgedessen oxydierend auf bestimmte Stoffe. Die Geschwindigkeit dieser Reaktion wird nun aber durch Fermente beschleunigt, die man deshalb als Peroxydasen bezeichnet. Bei dieser Sauerstoffabgabe wird natürlich das Peroxyd reduziert und kann wiederum Luftsauerstoff aufnehmen. Damit kann das Spiel von vorn beginnen. Solche Peroxyde kommen in lebenden Zellen vor: damit ist also, wenn auch, wie dies tatsächlich der Fall ist, Peroxydasen überall vorkommen, die Möglichkeit einer oxydierenden Beeinflussung gewisser Substanzen gegeben. Diese Zellstoffe sind also an sich oxydierend wirksam, weil sie eben beide zur Wirkung nötigen Komponenten enthalten, nämlich das Peroxyd, resp. den leicht in Peroxyd übergehenden Stoff, den man auch als Oxygenase bezeichnet, und das Ferment Peroxydase.

Dies sind die sog. direkten Oxydasen im älteren Sinne. Nun kann man aber das Peroxyd durch das Peroxyd des Wasserstoffs H_2O_2 ersetzen. Wenn also in einer Zelle bloß Peroxydasen vorhanden sind, so kann man ihre Wirkung sofort erkennen, wenn man H_2O_2 zusetzt. Die F., die bei Gegenwart von H_2O_2 wirken, nannte man schon früher Peroxydasen oder indirekte Oxydasen. Im allgemeinen liegt die Sache so, daß Peroxyde in den abgestorbenen Zellen nur spärlich oder gar nicht vorhanden sind, da sie leicht zerfallen: die echten Oxydasen finden sich also bei der Untersuchung

relativ selten. Dagegen sind Peroxydasen fast überall zu finden, in Pflanzen wie in Tieren.

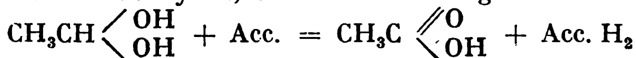
Man darf wohl annehmen, daß intra vitam die Verhältnisse etwas anders liegen, insofern, als hier die organischen Peroxyde wohl stets vorhanden sein werden. Denn diese Oxydationsreaktionen haben sicher eine große biologische Bedeutung, wenn wir sie auch nur in Umrissen kennen (s. unten).

Die Sache wäre also sehr schön klar, wenn diese für einige Oxydasen sichergestellte Zweiteilung der wirksamen Stoffe nun für alle gelten sollte. Aber daran fehlt es leider noch. Wir können noch nicht alle echten Oxydasen in dieser Weise in Peroxyd (Oxygenasen) und Peroxydasen auflösen. Es gibt wahrscheinlich auch bei den Oxydasen noch andere Mechanismen der Sauerstoffaktivierung. So spielt bei anorganischen Katalysatoren, die fast genau dieselben Prozesse bewirken, die abwechselnde Oxydation und Reduktion von Mangansalzen oder Eisensalzen eine entschiedene Rolle.

Eine solche auf dem Eisen beruhende abwechselnde Aufnahme und Abgabe von Sauerstoff finden wir ja bei den Blutfarbstoffen, und in der Tat wirkt der Blutfarbstoff qualitativ genau wie eine (schwache) Peroxydase.

Für die Oxydoredukasen nimmt man folgenden Vorgang an: Wenn in einem Substrat ein Stoff vorhanden ist, der geneigt ist, Sauerstoff aufzunehmen, sich zu oxydieren, ein anderer Wasserstoff aufzunehmen, sich zu reduzieren, so wird eine gewisse Neigung herrschen, daß dieser Vorgang auch wirklich eintritt, und zwar auf Kosten eines Moleküls Wasser, das den Sauerstoff und Wasserstoff hergibt, die dann an die betreffenden Acceptoren gelangen können. Einen solchen Vorgang bezeichnet man mit einem von mir eingeführten Ausdruck als „hydroklastische Oxydoreduktion“. Wenn durch spezifische Fermente ein derartiger Vorgang beschleunigt wird, so ist die Wirkung der Oxydoredukasen gegeben (Näh. s. S. 244). In diesem Falle kann man ersichtlich nicht mehr von einer primär wichtigen Rolle des Sauerstoffes sprechen, da er ganz gleichzeitig mit dem ebenso wichtigen Wasserstoff in Aktion tritt.

An diesem Punkte setzt nun die neue Theorie von *Wieland* ein, die den Wasserstoff als primäres Agens in den Vordergrund stellt. Ausgehend von der Tatsache, daß man mit feinverteiltem Palladium sowohl eine Anlagerung (Hydrierung), wie eine Abspaltung von Wasserstoff (Dehydrierung), erzielen kann, schreibt *Wieland* auch den Oxydoredukasen eine Wirksamkeit in dem Sinne zu, daß sie gewissen Stoffen den Wasserstoff in aktiver Form entziehen, sie dadurch oxydieren und den Wasserstoff gleichzeitig an vorhandene Acceptoren übertragen: diese reduzieren. Er nennt sie demgemäß Dehydrasen. So erklärt er z. B. das Schema der *Schardinger*schen Reaktion (S. 245). Am wichtigsten aber ist, daß *Wieland* denselben Mechanismus auch für die Wirkung des Luftsauerstoffes in Anspruch nimmt. In diesem Falle wird also der Sauerstoff selbst zum Acceptor für Wasserstoff, und es tritt eine reine Oxydation ein, da die reduzierende Phase über H_2O_2 zur Bildung von Wasser führt. Die Oxydation selbst ist eine Dehydrierung, die in den Fällen, wo eine Wasserstoffentziehung nicht ohne weiteres möglich ist, über die Hydrate erfolgt, z. B. bei Aldehyden, die in Säure übergehen.



$$CH_3CH\begin{matrix}/OH\\ \backslash OH\end{matrix} + Acc. = CH_3C\begin{matrix}/\!/O\\ \backslash OH\end{matrix} + Acc.\,H_2$$

Unter Umständen kann ein- und dieselbe Substanz Acceptor für H und für O sein, dann erhält man die Reaktion der Aldehydmutase (S. 245).

Wieweit diese Theorie, die übrigens experimentell bei einigen wichtigen Reaktionen, z. B. der Urikasewirkung, bisher nicht geltend gemacht werden konnte, als erwiesen anzusehen ist, kann uns hier nicht beschäftigen. Sie ist jedenfalls sehr wichtig als ein neuer und gut gestützter Versuch, eine Einheit der Oxydasen aufrecht zu erhalten, denn sie kann auch für die Peroxydasen gelten, wenn das Hydroperoxyd als Acceptor für den Wasserstoff angesehen wird; ebenso, wie die sonst verwendeten Stoffe Methylenblau, Chinon usw. H_2O_2 geht nämlich durch aktiven H sofort in H_2O über.

Immerhin sind die theoretischen Grundlagen doch

noch so umstritten, daß wir gezwungen sind, die echten Oxydasen als solche zu behandeln, und ihnen die Peroxydasen, die nur bei Gegenwart von H_2O_2 wirken, und die Oxydoredukasen als scheinbar gleichberechtigt anzureihen.

1. Eigentliche Oxydasen, Aeroxydasen.

Die wichtigsten Reaktionen der Oxydasen sind folgende:

Alkoholoxydase. Daß durch die Wirkung verschiedener Bakterien Alkohol in verdünnter Lösung durch Oxydation in Essigsäure übergeht, ist eine lange bekannte und technisch in größtem Maße ausgenutzte Reaktion. Man hielt sie wie andere Gärungen für eine Lebensäußerung der betreffenden Mikroben. Erst in neuerer Zeit faßt man diesen Vorgang als einen Fermentprozeß auf, weil es gelungen ist, ihn mit abgetöteten Bakterienleibern herbeizuführen. Wir haben also ein F. Alkoholoxydase, das vor allem in den betreffenden Bakterien, nach neueren Untersuchungen vielleicht auch im Tierkörper als Gewebsferment vorkommt.

Diese Reaktion, die übrigens schon vorher nicht recht in das *Bach*sche Schema passen wollte, ist nach *Wieland* eine echte Dehydrasenreaktion. Er konnte sie ohne Anwesenheit von Sauerstoff durch Essigbakterien mit Methylenblau resp. Chinon als Acceptor für Wasserstoff durchführen. Interessant ist, daß unter denselben Bedingungen auch Acetaldehyd, ja sogar Traubenzucker unter Bildung von CO_2 oxydiert wird.

An diese Oxydation schließen sich einige weitere an, die auch zum größten Teil durch niedere Pilze bedingt werden, die sog. Säuregärungen, wie z. B. die Bildung von Zitronensäure resp. Oxalsäure durch gewisse Schimmelpilze, die Bildung einer Ketose Sorbose aus Sorbit durch ein bestimmtes Bakterium, das auch andere Alkohole, z. B. Glyzerin, zu reinem Dioxyaceton (S. 73) oxydiert.

Die Purinoxydasen sind unter den tierischen Oxydasen unbedingt die wichtigsten und spielen eine in den Hauptzügen aufgeklärte Rolle im Stoffwechsel. Näheres s. S. 136.

Die durch Wirkung der Amidasen aus Adenin resp. Guanin gebildeten Basen Hypoxanthin resp. Xanthin gehen zunächst unter Wirkung einer Oxydase, der Xanthoxydase, in Harnsäure über (Formeln s. S. 128). Eine weitere Oxydase, die Urikase, schließlich bildet

aus Harnsäure Allantoin. Beide F. finden sich in tierischen Organen und lassen sich annähernd isolieren, doch ist ihre Verbreitung eine verschiedene. So soll nach *Wiechowski* beim Menschen die Urikase ganz fehlen, so daß Harnsäure das Endprodukt des Nukleinstoffwechsels darstellt.

Phenolasen. Eine Reihe weiterer Oxydasen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie mit aromatischen Stoffen bestimmte Farbenreaktionen geben.

Es sind eine ganze Menge solcher Reaktionen beschrieben, und es ist vorderhand unmöglich, etwas darüber zu sagen, wie viele einzelne Fermente dabei beteiligt sind.

Am bekanntesten ist die Blaufärbung von Guajactinktur, die seit langer Zeit als Blutnachweis benutzt wird. Sie wird aber auch durch zahlreiche pflanzliche und tierische Säfte gefärbt. Besser ist es, mit chemisch reinen Substanzen zu arbeiten, und da hat man denn z. B. Guajakol (rot) benutzt oder Benzidin (blau) oder α-Naphtol + p-Phenylendiamin u. v. A., die bei Oxydation bestimmt gefärbt werden. Für die quant. Best. ist wichtig, daß man auch bestimmte Stoffe rein erhalten kann, z. B. Purpurogallin aus Pyrogallol. Diese Reaktionen finden sich spärlich in den verschiedensten Geweben, treten aber sofort stärker hervor, wenn man H_2O_2 zusetzt.

Hier ist der schon erwähnte Fall realisiert, daß zwar das F. Peroxydase vorhanden ist, die zu seiner Wirkung nötigen Peroxyde aber fehlen oder spärlich sind. Von den pflanzlichen Phenolasen sei die Lakkase erwähnt, weil sie am ersten genauer untersucht wurde. Sie bewirkt die schöne Schwarzfärbung des japanischen Lackes aus dem zuerst gelben Saft, ist aber kein darauf spezifisches F.

Peroxydasen. Peroxydasen, also solche Fermente, die nur bei Gegenwart von H_2O_2 wirken, hat man im Tierkörper fast überall, aber immer nur an einige bestimmte Gewebselemente, vor allem die Leukocyten, gebunden aufgefunden und zum Teil einigermaßen isoliert. Zu ihrem Nachweis benutzt man außer den angegebenen Farbenreaktionen der aromatischen Substanzen auch die Jodabspaltung aus KJ-Lösung sowie die Oxydation von Ameisensäure zu Kohlendioxyd.

Diese P. sind ziemlich beständig und vertragen höhere Hitzegrade als die meisten anderen F. *Willstätter* hat aus Meerrettich eine höchst wirksame P. erhalten, die anscheinend eisenhaltig ist und ein Glykosid vom Mol. G. etwa 500 mit 3 Atomen N, 1 Mol. Pentose und 1 Mol. eines anderen Zuckers darstellt.

Im übrigen werden eine Reihe der typischen Peroxydasereaktionen ganz ebenso durch rein anorganische Systeme, z. B. Eisen- oder Mangansalze mit H_2O_2 bewirkt. Ob etwa solche auch in lebenden Zellen tätig sind, ist unbekannt. Auch der Blutfarbstoff gibt einige Farbenreaktionen (Guajacbläuung), die wohl auf dem Eisengehalt beruhen; er wirkt wie eine schwache Peroxydase.

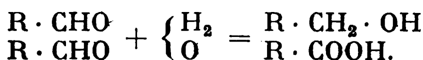
2. Oxydoredukasen.

Der tatsächliche Vorgang der Wirkung dieser Fermente bleibt derselbe, ob wir sie als hydroklastische F. oder als Dehydrasen auffassen (S. 240). Jedenfalls verläuft er chemisch in derselben Weise.

Der Sauerstoff geht an einen leicht oxydablen Stoff („Acceptor") und oxydiert, der Wasserstoff aber reduziert. Bei diesen Vorgängen tritt also gleichzeitig Oxydation und Reduktion auf, und zwar auf Kosten des Wassers (hydroklastische Oxydoreduktion).

Es ist nun sozusagen ein Zufall, ob der Vorgang der Oxydation oder der der Reduktion auffälliger hervortritt, und infolgedessen hat man verschiedene oxydierende und reduzierende Fermente vermutet. Rein reduzierende F. gibt es aber nicht, es handelt sich wie gesagt, stets um gleichzeitige Oxydation und Reduktion in einer sog. gekoppelten Reaktion.

Eine solche Reaktion hat man lange als Oxydasenreaktion angesehen, nämlich die Oxydation von Aldehyden zu Säuren unter dem Einfluß einer Aldehydase. Solche F. kommen in den tierischen Organen vor und sind auch isolierbar. In Wirklichkeit aber tritt hier gleichzeitig eine Reduktion ein. Diese Reduktion kann sich auf einen anderen anwesenden Stoff richten, oder aber auch auf ein anderes Molekül desselben Aldehyds. Dann erfolgt die sog. *Cannizaro*sche Reaktion, in der ein Mol. des Aldehyds zur Säure oxydiert, ein anderes zum Alkohol reduziert wird nach folgender Formel:



$$\begin{matrix} R \cdot CHO \\ R \cdot CHO \end{matrix} + \begin{cases} H_2 \\ O \end{cases} = \begin{matrix} R \cdot CH_2 \cdot OH \\ R \cdot COOH. \end{matrix}$$

Das Ferment, das anscheinend im Stoffwechsel eine große Rolle spielt nennt man neuerdings auch Aldehydmutase.

In diesem Fall ist zufällig also die Oxydation des Aldehyds allein zuerst beobachtet worden. In einem anderen Fall ist man zuerst auf die Reduktion eines anwesenden Stoffes aufmerksam geworden, und hat deshalb auf eine Redukase geschlossen.

Wenn man nämlich frische Milch mit Formaldehyd und Methylenblau zusammenbringt, wird das letztere durch Reduktion entfärbt. Diese sog. *Schardinger*sche Reaktion ist aber nichts anderes, als eine durch ein Ferment beschleunigte Oxydoreduktion, wobei der Aldehyd die Rolle des Acceptors für Sauerstoff, das Methylenblau für Wasserstoff spielt. Ähnlich verhält sich Methylenblau gegen Bernsteinsäure bei Gegenwart eines Muskelfermentes. Dabei entsteht Fumarsäure (Dehydrierung der Bernsteinsäure).

Ähnliche Oxydoreduktionen sind auch mit anderen Stoffen beobachtet worden; so sind z. B. häufig leicht oxydable Sulfhydrylgruppen (— SH) die Sauerstoffacceptoren, während andere Stoffe dabei reduziert werden, so daß man auch hier Redukasen vermutet hat.

Solche Prozesse der Oxydoreduktion spielen anscheinend im Zellstoffwechsel eine ganz hervorragende Rolle, indem ein großer Teil der vitalen Oxydationen auf diesem Wege verläuft (S. 86). Freilich entstehen ja dabei andererseits auch wieder stark reduzierte Stoffe, und so könnte das Ziel des Stoffwechsels, die totale Oxydation, nicht erreicht werden, wenn nicht schließlich doch der Luftsauerstoff herangezogen würde.

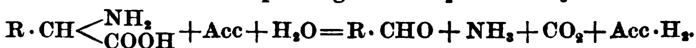
Dies läßt sich ebenso nach den älteren Auffassungen, wie nach der *Wieland*schen Theorie erklären. Nach der ersten beruht die Einwirkung des Sauerstoffes auf der Vermittlung der echten Oxydasen, denen die Rolle zufällt, den an die Wasserstoffacceptoren angelagerten Wasserstoff wieder zu Wasser zu oxydieren und so die Acceptoren wieder arbeitsfähig zu machen. Nach *Wieland* so, daß eben der Sauerstoff selbst als Acceptor für den überschüssigen Wasserstoff auftritt und ihn zu Wasser bindet. Jedenfalls schafft der Luftsauerstoff

schließlich den übrigbleibenden Wasserstoff durch Oxydation zu Wasser *endgültig* fort, und zwar mit Hilfe oxydierender Fermente. Wo solche Oxydasen fehlen, entstehen tatsächlich im Stoffwechsel stets neben stark oxydierten auch stark reduzierte Stoffe, wie bei der *Hefe*, die normalerweise neben CO_2 aus dem Zwischenprodukt *Acetaldehyd* (S. 71) Alkohol bildet, und die auch sonst eine sehr starke Reduktionskraft aufweist, so z. B. Nitrokörper reduziert (*Neuberg*).

Nicht völlig sicher, aber wahrscheinlich gehört zu diesen Oxydoredukasen auch ein bisher zu den echten Oxydasen gerechnetes F., die **Tyrosinase.**

Beim Einwirken pflanzlicher und tierischer Säfte bildet sich aus Tyrosin und einigen ähnlichen Substanzen ein brauner Farbstoff. Das F. findet sich in beiden Reichen sehr weit verbreitet und scheint eine wichtige physiologische Rolle beim Entstehen aller Arten von dunklen *Pigmenten*, z. B. auch der Sepia, ferner der Melanine usw., zu spielen (vgl. S. 92). Auch aus *Adrenalin* bildet sich so ein Pigment, das sich auch in Melanosarkomen vorfindet.

Dieser Prozeß scheint sehr kompliziert zu sein. Wenn die neueren Arbeiten (*Chodat*, *Bach*) recht behalten, geht hier zunächst eine Oxydoreduktion vor sich, die bei Gegenwart eines Wasserstoffacceptors anderer Art zu einer Oxydation der Aminosäure unter Abspaltung von CO_2 und NH_3 führt:



$$R \cdot CH{<}{}^{NH_2}_{COOH} + Acc + H_2O = R \cdot CHO + NH_3 + CO_2 + Acc \cdot H_2.$$

Eine solche Reaktion ist rein chemisch bekannt, die sog. *Strecker*sche Reaktion der Aminosäuren, bei der Alloxan als Wasserstoffacceptor auftritt. Dann wäre also das erste Oxydationsprodukt ein Aldehyd, beim Tyrosin also p-Oxyphenylacetaldehyd: $C_6H_4{<}{}^{OH}_{CH_2 \cdot CHO}$. Diese aromatischen Aldehyde sind aber sehr leicht oxydabel, so daß dann also, eventuell noch unter Mitwirkung von echten Oxydasen, eine weitere Oxydation dieses ersten Produktes zu den Pigmenten erfolgt. Diese Sache wäre äußerst wichtig, weil man damit eine Möglichkeit gewonnen hätte, die fermentative Desaminierung (S. 181) aufzuklären. Indessen ist die Theorie noch nicht endgültig erwiesen.

Ein der T. verwandtes, aber nicht damit identisches F. bewirkt die Bildung der *normalen Hautpigmente*

des Menschen. Es wirkt spezifisch auf p-Dioxyphenylalanin und ist Dopaoxydase genannt worden. Das Dioxyphenylalanin soll in der Haut aus einer Vorstufe (Tyrosin?) enstehen (*Bloch*).

3. Katalase.

Eine völlig abgesonderte Stellung nimmt ein Ferment ein, das man als Katalase bezeichnet. Am besten bringt man es im Anschluß an die Oxydasen, obwohl es nicht direkt zu ihnen gehört. Es hat nämlich die Funktion, H_2O_2 zu zerlegen, und zwar in der Art, daß 2 Moleküle in $2 H_2O + O_2$ zerfallen. Es wird also molekularer O_2 gebildet, und damit steht im Einklange, daß die Katalase keinerlei oxydierende Wirkungen vollzieht. Die K. ist fast überall verbreitet, wo lebende Zellen sich befinden. Anfänglich glaubte man, daß diese Zerlegung von H_2O_2 nur eine besondere Eigenschaft aller Fermente sei, und erst neuerdings nimmt man ein eigenes F. an. Seine Bedeutung ist noch ganz hypothetisch, wahrscheinlich hat es die Fähigkeit, überschüssige organische Peroxyde in den Zellen zu zerstören. H_2O_2 selbst kommt in lebenden Geweben nicht vor.

Ihre Wirkung ist auffallend ähnlich der einer Reihe anorganischer Katalysatoren, vor allem der kolloidal gelösten Metalle, z. B. darin, daß minimale Mengen Blausäure bei beiden die katalysierende Kraft lähmen, die aber nach Entfernung des Giftes wieder auflebt.

Über die chemische Natur der K. ist noch wenig bekannt. Aus den wäßrigen Lösungen, z. B. Blut, kann man sie durch Alkohol in wirksamer Form niederschlagen; sie scheint eiweißähnlicher Natur zu sein.

V. Gärungsfermente.

Diese F. bewirken die komplizierten Umlagerungen der Zucker, vor allem durch Hefe und Mikroben, wahrscheinlich aber auch im Tierkörper. Über die Vorgänge selbst, nämlich die Milchsäuregärung und die alkoholische Gärung, ist das wesentliche bereits S. 71 gesagt. Wahrscheinlich handelt es sich bei beiden um einen einheitlichen Prozeß. Durch die Wirkung einer Gruppe von

F., die man als **Zymase** bezeichnet, wird in dem Molekül des Zuckers eine Umwandlung vorgenommen, bei der zunächst einige sehr labile Zwischenprodukte entstehen, unter denen Methylglyoxal $CH_3CO \cdot CHO$ und Brenztraubensäure $CH_3 \cdot CO \cdot COOH$ jedenfalls die wichtigsten sind. Je nach den weiteren Bedingungen kann nun aus diesen Stoffen unter der Wirkung weiterer F. Milchsäure oder Alkohol und Kohlensäure entstehen.

Milchsäure entsteht aus Methylglyoxal durch einfache Wasseraufnahme: $CH_3CO \cdot CHO + H_2O = CH_3CHOH \cdot COOH$. Diese Reaktion wird durch ein Ferment Glyoxalase katalysiert.

Bei der Bildung der Kohlensäure spielt ein besonderes F. mit, das nur die Fähigkeit hat, aus Carbonsäuren das Carboxyl CO_2 abzuspalten, die Carboxylase. Entdeckt wurde dieses F. an der Hefe von *Neuberg*, es kommt aber auch in Pflanzen vor. In tierischen Geweben ist es bisher nicht aufgefunden. Seine wichtigste Reaktion ist die Bildung von Acetaldehyd aus Brenztraubensäure $CH_3 \cdot CO \cdot COOH = CH_3CHO + CO_2$. Acetaldehyd, der als Zwischenprodukt der Gärung nachgewiesen ist, kann leicht durch Reduktion in Aethylalkohol übergehen.

Für einen weiter gehenden oxydativen Abbau der Zucker kann man sich die Vorstellung machen, daß die entstandenen labilen Zwischenkörper durch die Wirkung von Oxydasen angegriffen und unter Aufnahme von Sauerstoff in Kohlendioxyd und Wasser zerlegt werden. Dieser Modus ist für Pflanzenzellen wahrscheinlich gemacht und könnte auch im Tierkörper beim Abbau der Kohlehydrate eine Rolle spielen, wie dort angedeutet (S. 86).

Am besten bekannt ist das alkoholbildende F. der Hefen. Lange Zeit nahm man an, daß es untrennbar mit der lebenden Zelle verknüpft sei, daß die Vergärung des Zuckers ein Stoffwechselvorgang der Hefe sei. Den bahnbrechenden Versuchen von *E. Buchner* verdanken wir die Kenntnis, daß diese Wirkung einem Ferment zuzuschreiben sei.

Buchners Methode der Isolierung beruht darauf, daß er die Hefezelle zerreibt und dann unter starkem Drucke mit einer hydraulischen Presse auspreßt. Dabei erhält er einen Preßsaft, der das F. enthält und Zucker vergärt. Auch die tote Zelle enthält das F., wenn man nur die Zellen sehr schnell tötet, z. B. mit Aceton, weil sonst das F. eher zugrunde geht als das Leben in der Zelle. Solche tote Hefe, die noch gärt, kommt als „Dauer-

hefe“ in den Handel. In den Preßsäften ist das F. sehr empfindlich, vor allem wird es durch ein anderes darin enthaltenes F., die Endotryptase der Hefe, schnell zerstört.

Wenn man Hefesaft dialysiert, geht die Gärkraft verloren; vereinigt man das Dialysat wieder mit dem Preßsaft, ist sie wieder hergestellt. Die Zymase bedarf also eines dialysablen Kofermentes. Dieser Stoff ist kochbeständig, wahrscheinlich auch alkohollöslich (*Abderhalden*). Seine Natur ist noch nicht aufgeklärt. Mit der Fructosediphosphorsäure (S. 59) hat er nach neuen Forschungen von *Neuberg* nichts zu tun; diese spielt anscheinend überhaupt keine Rolle bei der normalen Gärung. Wohl aber sind alle Aldehyde intensive Aktivatoren der Gärung. Ein Koferment findet sich auch in tierischen Geweben.

Die Frage ist nun, ob man Zymasen auch außerhalb der Hefe auffinden kann. Für die Pflanzenzelle ist das wohl mit voller Sicherheit erwiesen, namentlich keimende Samen, Wurzeln usw. bilden bei Abschluß von Luft erhebliche Mengen Alkohol, und aus den Preßsäften läßt sich die Zymase isolieren. Nur geht bei Anwesenheit von Sauerstoff der Vorgang leicht weiter, indem Oxydation auftritt, und dann stellt sich zwar CO_2, aber kein Alkohol ein. Bei tierischen Geweben ist die Sache heftig umstritten, es besteht indessen eine große Wahrscheinlichkeit, daß tatsächlich auch im Tierkörper Zymasen vorkommen. Milchsäure entsteht ganz sicher aus Zuckern, *Stoklasa* hat aber auch durch Auspressen von Organen und Ausfällen mit Alkoholäther das F. isolieren können, das Alkohol und CO_2 liefert; die Gegner behaupten allerdings, daß dies Bakterienwirkung sei. Absolut sicher ist die Sache noch nicht und damit auch nicht die Rolle solcher F. im tierischen Stoffwechsel.

V. Antigene und Antikörper.

Unter dem Namen Antigene versteht man eine Reihe von Stoffen, deren Charakteristikum es ist, daß sie bei der Einführung in dafür geeignete Tiere einen streng spezifischen Antikörper bilden, welcher die Fähig-

keit hat, die Wirkung des betr. Antigens aufzuheben oder zu schwächen.

Diese Eigenschaft der Antikörperbildung ist zuerst an den sogenannten Toxinen der Bakterien beobachtet worden, später aber hat sich herausgestellt, daß die Fähigkeit zur Antikörperbildung viel weiter verbreitet ist. Es gibt nicht nur einige tierische Gifte, die den bakteriellen Toxinen sehr ähnlich sind, sondern auch eine große Anzahl anderer Substanzen im Blute und in Zellen, denen diese Eigenschaft gemeinsam ist, während ihre sonstige Wirkung eine durchaus verschiedene ist. Eine chemische Körperklasse sind also die Antigene nicht; wenn ihnen chemisch etwas gemeinsam ist, so ist es die kolloide Natur, die aller Wahrscheinlichkeit nach mit der Antikörperbildung in engem Zusammenhange steht. Es hat sogar den Anschein, als ob alle Kolloide biologischer Herkunft Antigene sind.

Mag auch die Art der Wirkung der Antigene eine recht verschiedene sein, wie wir noch sehen werden, so ist ihnen der weitere Umstand gemeinsam, daß ihre Wirkung eine streng spezifische ist, spezifisch sei es für bestimmte Tierarten, Artspezifität, oder für bestimmte Zellen oder Zellgruppen, Organspezifität.

Um diese Spezifität zu erklären, nimmt man im Sinne der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie an, daß zwischen den Antigenen und den Stoffen, auf die sie wirken, ganz enge spezifische Beziehungen chemischer Art bestehen müssen, die für das Zustandekommen der Wirkung ausschlaggebend sind. Wenn z. B. ein Antigen auf eine Nervenzelle giftig wirken soll, wie das Toxin des Tetanus, so müssen bestimmte Gruppen vorhanden sein, die eine gegenseitige Bindung zwischen Gift und Zelle ermöglichen. Entfällt diese Möglichkeit der „spezifischen Bindung“, so bleibt auch die Wirkung völlig aus. Die Gruppen, welche im Giftmolekül und in der Zelle sich vorfinden, bezeichnet man mit *Ehrlich* als „Haptophoren“, während man die Gruppe des Antigens, auf der die Wirkung beruht, als „Ergophore“ bezeichnet. Sitzen die Haptophoren an den Zellen, so bezeichnet man sie im speziellen noch als

Rezeptoren. Worauf diese spezifische Bindung beruht, kann man nicht mit Sicherheit sagen. Sehr wahrscheinlich spielen dabei auch rein chemische Beziehungen vor allem stereochemischer Art eine Rolle, wie wir dies auch bei den Fermenten gesehen haben; sicher aber hat die Eigenschaft der Antigene als Kolloide dabei die allergrößte Bedeutung. Wenn man auch wohl nicht so weit gehen darf, alle Spezifitäten auf kolloide Adsorptionsbindungen zurückzuführen, so sind Bindungen solcher Art ohne Zweifel hier ebenso beteiligt wie bei den Fermenten.

Auf der Tatsache, daß die Antigene mit den gegen ihre Wirkung empfindlichen Zellen auf Grund der spezifischen Bindung reagieren, beruht die Theorie der Antikörperbildung gegen sie seitens der lebenden Zelle. Es ist dies der zweite Satz der *Ehrlich*schen Seitenkettentheorie, der besagt: Dieselben chemischen Gruppen, die, an der Zelle sitzend, das Antigen verankern und dadurch seine Wirkung ermöglichen, können nach der Abtrennung von der Zelle als Antikörper wirken. Denn sie besitzen ja immer noch die spezifische Konfiguration, die sie befähigt, mit dem Antigen zu reagieren. Wenn aber eine Substanz vorhanden ist, die mit dem Antigen sich bindet, so wird dies dadurch abgesättigt, von anderen lebenden Zellen abgelenkt, und dadurch seine schädliche Wirkung paralysiert. Auch dies verhält sich ebenso bei den Fermenten, wo wir Stoffe finden, die nur das Ferment binden, ohne von ihm angegriffen zu werden, es aber eben dadurch von der Wirkung auf andere Substrate ablenken (S. 216). Die Antikörper sind also Zellprodukte, losgerissene Seitenketten der Zelle, die dann als Schutzmittel fungieren. Während sie also, solange sie an der Zelle selbst sitzen, das Antigen geradezu auf die Zelle hinlenken, lenken sie es ab, wenn sie frei in den Säften kreisen. Welcher chemischen Art diese losgerissenen Ketten sind, davon haben wir keine sichere Vorstellung; wir wissen nur, daß die Antikörper hochmolekulare Kolloide eiweißähnlicher Natur sind, die von den Eiweißkörpern des Blutes äußerst schwer zu trennen sind. Sie treten auch im Reagensglase in deutliche chemische Beziehungen zu den zugehörigen Antigenen, und man hat

sich sehr viel Mühe gegeben, diese chemischen Beziehungen näher zu kennzeichnen. Dabei stieß man auf Verhältnisse von außerordentlicher Kompliziertheit, die an dieser Stelle nicht zu schildern sind.

Nur eine Sache sei noch hervorgehoben. Bei der Untersuchung der Absättigung einer gegebenen Menge Antikörper durch sein zugehöriges Antigen ergab sich, daß in den Lösungen vieler Antigene sich Stoffe vorfinden, die zwar das Bindungsvermögen zum Antikörper besitzen, aber nicht die dem Antigen zukommende physiologische Wirkung. Man erkennt dies daran, daß unter Umständen ganz verschiedene Mengen wirksames Antigen die gleiche Menge Antikörper gerade absättigen. Es handelt sich dabei also um Substanzen, bei denen zwar die Haptophore erhalten geblieben, aber die Ergophore verloren gegangen ist. Solche Stoffe bezeichnet man bei den Toxinen, bei denen sie am sichersten beobachtet worden sind, als Toxoide und allgemein als Antigenoide. Sie bilden sich zum Teil erst beim Altern oder sonstigen Veränderungen der Antigenlösung und tragen eben zu der ungemeinen Schwierigkeit, die Bindungsverhältnisse zu entwirren, wesentlich bei. Diese Fragen haben zwar ein erhebliches Interesse für die Immunitätsforschung, können aber hier nicht weiter erörtert werden. Nur darauf sei noch hingewiesen, daß gerade bei diesen Bindungserscheinungen außerhalb des Körpers die moderne Kolloidchemie eingesetzt hat, um Aufklärung zu schaffen, und es ist jedenfalls sehr wahrscheinlich, daß auch hier Adsorptionsbindungen zwischen Antigen und Antikörper eine große Rolle spielen.

Unter den Antigenen selbst muß man, wie sich aus dem Studium der Bindungsverhältnisse zwischen ihnen und lebenden Zellen ergeben hat, zwei Arten unterscheiden. Die einen sind einfachere Substanzen. Sie enthalten in ihrem Molekül eine Haptophore und eine Ergophore. Sie sind repräsentiert vor allem durch die Toxine der Bakterien und die ihnen sehr nahestehenden tierischen Toxine.

Eine zweite Gruppe zeigt einen viel komplizierteren Bau. Sie bestehen aus einer an sich unwirksamen Sub-

stanz, dem Ambozeptor, die sich aber an die empfindliche Zelle bindet und dann ihrerseits wieder eine zweite Substanz bindet, die erst die Wirkung vollzieht, das Komplement. Beide Substanzen sind zum Zustandekommen der spezifischen Wirkung auf die Zelle nötig, beide sind unter sich wieder in spezifischer Weise gebunden. Es sind also vier Haptophoren nötig: eine an der Zelle (Rezeptor), eine dazu passende am Ambozeptor, an diesem eine zweite für die Bindung des Komplements und schließlich eine dazu passende an diesem. Wenn irgendwo an einer dieser Stellen die Bindungen nicht passen, wird das ganze System unwirksam. Dieser Umstand bedingt die ganz außerordentlich verfeinerte Spezifität dieser Art von Antigenen, wie wir sie am sichersten bei den Hämolysinen beobachten können. Beide Stoffe sind wieder Antigene, denn gegen beide für sich kann man Antikörper erzeigen, Antiambozeptoren und Antikomplemente. Das Komplement endlich trägt die wirksame Gruppe, die Ergophore, die schließlich z. B. die Läsion des Blutkörperchens vollzieht, eine Wirkung fermentähnlicher Natur. Auch hier werden schließlich die Dinge ungemein verwickelt vor allem dadurch, daß auch wieder Komplementoide vorkommen, die sich zwar an den Ambozeptor binden, aber nicht auf das Substrat wirken, dadurch das ganze System unwirksam machen und eventuell Antikörper vortäuschen können. Außerdem aber ist auch das sog. Komplement wieder nicht eine einheitliche Substanz, sondern läßt sich noch in zwei Stoffe trennen (Endstück und Mittelstück). Dadurch wird die Sache natürlich noch komplizierter.

Über die biologische Entstehung beider Komponenten ist noch nicht viel Sicheres bekannt. Die Ambozeptoren sind Zellprodukte verschiedener Organe, die sich bilden, wenn fremde Zellen in den Körper gelangen, wie Bakterien oder Blutkörper; dann wirken diese eigentlich als Antigene und die Ambozeptoren als Antikörper, sie kommen aber auch in normalen Seren vor. Die Komplemente sind Bestandteile normaler Sera und stehen in einem noch nicht sicher aufgeklärten Zusammenhang mit den Leukocyten. Wir sehen hier also, daß Anti-

körper gleichzeitig Antigene sein können, die wieder Antikörper bilden: chemisch sind diese Gruppen gar nicht ohne weiteres zu trennen, und ihre Auffassung in dem einen oder anderen Sinne hängt nur von ihrer biologischen Bewertung ab.

Die wichtigsten Antigene und Antikörper sind folgende:

Die **Toxine** sind einfache Antigene, die vor allem von einigen Bakterien (Diphtherie, Tetanus), von einigen Pflanzen (Ricin, Abrin) und einigen Tieren abgesondert werden. Hier am wichtigsten sind die Schlangentoxine, unter denen man zwei Hauptgiftgruppen unterscheidet, das Neurotoxin, das sich hauptsächlich an die nervöse Substanz des vergifteten Tieres bindet, und ein Gefäßgift, das Hämorrhagin. Daneben kommt noch ein Hämolysin vor (s. u.). Beide Giftgruppen sind in den verschiedenen Giftsekreten der Schlangen in verschiedener Weise gemischt, das Cobragift enthält fast nur Neurotoxin, das der Klapperschlangen vorwiegend Hämorrhagin. Die chemische Natur dieser Gifte ist unerforscht; indessen hat *Faust* aus dem Cobragift einen anscheinend reinen Stoff isoliert, der den Saponinen der Pflanzen nahesteht und als Ophiotoxin bezeichnet worden ist, und einen ähnlichen aus Crotalusgift. Diese relativ einfachen Stoffe scheinen nicht mehr Antigene zu sein; sie sind vielleicht im nativen Schlangengift an Proteine gebunden und haben dadurch Antigencharakter. Ähnliche Gifte kommen in Spinnen, Skorpionen usw. vor. Sie geben bei der Einführung in den Tierkörper Antitoxine, die ihre Giftigkeit absättigen. Genau dasselbe kann man beobachten, wenn man Bakteriengifte in den Tierkörper einführt, wie dies vor allem beim Diphtherietoxin in jeder Hinsicht genau untersucht worden ist. Dann finden sich im Serum spezifische Antitoxine. Es sind chemisch unbekannte Substanzen kolloider Natur, im Serum an die Globuline gebunden.

Toxine wie Antitoxine sind Kolloide und zeigen deshalb Eigenschaften, die allen Kolloiden zukommen: große Empfindlichkeit gegen allerlei chemische Einflüsse, wie Säuren und Alkalien, sowie gegen höhere

Temperatur, Ausfällbarkeit durch bestimmte Salze usw. Aus allen diesen Gründen sind sie ebenso wie die ihnen chemisch ähnlichen Fermente so schwer rein darzustellen, speziell von den Proteinen zu trennen.

Die weiteren Antigene seien nur kurz aufgezählt, da sie trotz ihrer großen und ständig wachsenden Bedeutung für die Immunitätslehre chemisch noch so unbekannt sind, daß eine genauere Erörterung an dieser Stelle zu weit führen würde.

Einfacher, also nicht zusammengesetzter Natur sind wahrscheinlich außer den Toxinen die Agglutinine, die sich im Serum finden und eindringende fremde Zellen (Bakterien) zum Verklumpen bringen. Ihnen sehr nahe verwandt die Präzipitine, die entstehen, sobald körperfremdes gelöstes Eiweiß in den Körper gelangt. Sie haben die Fähigkeit, mit diesem Eiweiß in ziemlich strenger Spezifität Niederschläge zu geben. Wenn man also Menschenblut einem Kaninchen ingeriert, bildet es ein Präzipitin gegen dieses: das Kaninchenserum gibt mit Mencheneiweiß einen Niederschlag (forensische Blutprobe).

Komplexer Natur, d. h. aus Ambozeptor und Komplement bestehend, sind diejenigen Stoffe, die sich im Körper bilden, wenn fremde Zellen eindringen, vor allem also Bakterien und Blutkörperchen, aber auch andere Körperzellen fremder Art, die sogenannten **Cytotoxine.** Am besten untersucht sind die Hämolysine. Sie bewirken eine Veränderung des Erythrocyten in der Art, daß der Farbstoff austritt und die Lösung sich rot färbt. Dabei wird meist nur der Ambozeptor als Antikörper neu gebildet, das zugehörige Komplement ist in jedem frischen Serum vorhanden.

Wenn man also in einem Serum Antigen und zugehörigen Ambozeptor zusammenbringt, so binden sie das Komplement unter Umständen quantitativ, so daß der Vorrat erschöpft ist. Bringt man dann erneut ein System Antigen + Ambozeptor (z. B. Blutkörper + Hämolysin), aber ohne Komplement in das Serum, so kann es nicht mehr zur Wirkung kommen, weil kein Komplement mehr vorhanden ist. Darauf beruht das in letzter Zeit so wichtig gewordene Phänomen der „Komplementbindung“, mit dem man unter Umständen das Reagieren eines sonst nicht nachweisbaren

Antigens mit seinem spezifischen Antikörper nachweisen kann. (*Wassermann*sche Reaktion, z. B. bei Syphilis.)

Injiziert man also einem Hammel Rinderblut, so enthält das Serum dieses Hammels ein fast streng spezifisch wirkendes Immunhämolysin gegen Rinderblut, das z. B. auf Menschenblut nicht wirkt, weil der entstandene Ambozeptor darauf nicht eingestellt ist.

Ähnliche Hämolysine finden sich vielfach in der Natur, so in Organen, in normalen Seren, im Schlangengift.

Das Hämolysin des Cobragiftes wird durch Lezithin stark aktiviert. Über die Ursache dieser Erscheinung ist viel diskutiert worden, bis sich herausgestellt hat, daß das Schlangengift eine Lipase enthält, die aus dem Lezithin Fettsäure abspaltet; die dadurch entstehenden fettsauren Salze (Seifen) wirken als die eigentlichen Hämolysine.

Ähnlich scheinen auch bei anderen Hämolysinen Lipasen mitzuwirken, und Ölsäure als eigentlich hämolytische Substanz aufzutreten, doch sind die Einzelheiten noch wenig geklärt.

Noch viel weniger chemische Kenntnisse haben wir bei den Erscheinungen der Baktericidie, wo durch solche Systeme Bakterien im Tierkörper zerstört oder abgetötet werden, und den eigentlichen Cytotoxinen, die sich gegen Organzellen, Spermatozoen usw. richten.

Eine Reihe weiterer Antigene resp. Antikörper kann man überhaupt nur aus bestimmten Erscheinungen erkennen. Näheres ist über sie noch gar nicht bekannt. So die Aggressine der Bakterien, die sich vor allem gegen die Leukocyten richten, und die ihnen entgegen wirkenden Schutzstoffe dieser Zellen, die Opsonine; ferner das Antigen der Lues, das nur durch die Komplementbindung erkannt werden kann, usw.

Nur ein sehr wichtiges Phänomen sei hier noch kurz gestreift, das zustande kommt, wenn im Tierkörper eine Reaktion zwischen Antigen und Antikörper eintritt. Es ist die sogenannte Anaphylaxie. Das typische Bild ist z. B. folgendes: Man injiziert einem Tier fremdes Eiweiß (z. B. Serum) in kleiner Menge: es erleidet nicht den geringsten Schaden dadurch. Gibt man ihm aber nach einiger Zeit wieder eine geringe Menge desselben Eiweißes, so stirbt es unter akuten Erscheinungen, bei denen vor allem ein gewaltiger Temperatursturz auffällt. Wenn auch durchaus noch nicht alles klar ist, sieht man doch wenigstens den Hauptzug der Erscheinung. Gegen

das eingeführte Eiweiß ist ein Antikörper gebildet worden. Injiziert man nun eine neue Menge, so reagiert diese mit dem vorhandenen Antikörper, und zwar wird dabei das neu eingeführte Eiweiß gespalten, und eins dieser Spaltprodukte ist das so schwer giftige „Anaphylatoxin“. Es ist sehr auffällig, daß hier also eine „Schutzreaktion“, nämlich das Reagieren eines fremden Antigens mit einem im Körper gebildeten Antikörper, geradezu einen Schaden für den Organismus stiftet. Diese Anaphylaxiereaktion hat sicherlich eine über das Interesse der reinen Immunitätslehre hinausgehende Bedeutung, jedoch befindet sich ihre chemische Erforschung noch in den ersten Anfängen. Sie steht sicherlich mit dem Eiweißabbau in naher Beziehung. Es gibt anscheinend Abbauprodukte von sehr toxischer Natur. Beim normalen Abbau bilden sich diese stets in geringer Menge und werden sofort weiter verändert. Führt man nun einen fremden Eiweißkörper in die Blutbahn ein, so bildet sich ein „Abwehrferment“ aus. Injiziert man nun denselben Eiweißkörper zum zweiten Male, so wird er durch dieses Ferment sehr schnell abgebaut, es entstehen toxische Abbaustoffe und es tritt das Bild der Anaphylaxievergiftung auf. Damit scheint eine Hauptursache dieser Erscheinung gegeben zu sein. Es stehen freilich sowohl diese Grundanschauung, wie auch viele Einzelheiten noch in lebhafter Diskussion, so daß wir uns mit diesem Hinweis begnügen müssen.

II. Analytisch-Physiologischer Teil.

Chemische Funktion der Zellen und des Organismus.

I. Zusammensetzung der lebenden Substanz, die Nährstoffe.

Alle wesentlichen Vorgänge des Lebens spielen sich an und in den Zellen ab. Dies gilt ebensowohl für die biophysikalischen, wie für die biochemischen Prozesse. Den ersteren — Reizbeantwortung, Bewegung, elektrische Ströme etc. — liegen stets chemische oder physikalisch-chemische Prozesse zugrunde, wenn wir auch noch nicht stets in der Lage sind, zwischen beiden die Brücke zu schlagen.

In den Flüssigkeiten des Körperinnern herrscht zwar kein absoluter chemischer Stillstand, es spielen sich auch in ihnen chemische Vorgänge ab; sie sind aber quantitativ wie qualitativ von minderem Range. Die entscheidenden Vorgänge spielen sich an jener Substanz ab, welche den Inhalt der Zellen ausmacht, der lebenden Substanz, die man meist mit dem Namen Protoplasma bezeichnet. Für den wichtigsten aller Vorgänge, die Oxydation der Körperstoffe durch Sauerstoffverbrauch unter Abgabe von Kohlensäure, verdanken wir den Nachweis dieses festen Fundamentes der Biochemie *Eduard Pflüger*. Er zeigte an seinem berühmten „Salzfrosch", der anstatt Blut eine dünne Kochsalzlösung in seinen Adern hatte, daß er auch O_2 aufnimmt und CO_2 abscheidet, daß also nicht das Blut, wie man früher annahm, der Schauplatz der vitalen Oxydationen ist.

Unter dem Namen Protoplasma versteht man heute meist das Ganze der lebenden Substanz der Zelle, unter Erweiterung des historischen Begriffes, der es im Gegensatz zum Zellkern gestellt hatte. Wenn wir die Bestandteile der Zelle nach unseren heutigen Anschauungen trennen wollen, so scheiden wr idie eigentliche lebende Substanz von sekundären Bildungen, den paraplasmatischen Substanzen: Einschlüsse im Protoplasma (Fett, Glykogen usw.), Substanzen der Zellwand, Intercellular- und Stütz-

substanzen (Zellulosemembranen, Bindegewebe, Knorpel usw.). Diese werden zwar von der eigentlichen lebenden Substanz mit ernährt und erhalten, nehmen aber aktiv an den entscheidenden chemischen Umsetzungen nicht teil.

Freilich bleibt diese Unterscheidung mehr begrifflich ordnend, als praktisch durchführbar; denn wir können auch hier eine scharfe Grenzlinie zwischen „lebend" und „nichtlebend" nicht ziehen.

Ebensowenig können wir über die chemische Natur des „Protoplasma" etwas Erweisbares aussagen, wir geraten hier sofort auf das Gebiet der Hypothese, wenn nicht der Spekulation. Was wir chemisch untersuchen können, tritt uns als ein Gemisch entgegen, in dem Proteine die Hauptrolle spielen.

Ob aber auch die lebende Substanz ein solches Gemisch ist, und ob dies Aufeinanderwirken der verschiedenen Komponenten die Vorgänge in und an der Zelle herbeiführt, oder ob es eine chemische Substanz: Protoplasma gibt, darüber ist unendlich viel geschrieben worden; eine Entscheidung ist aber nicht zu treffen. *Hermann, Pflüger, Verworn* u. a. haben das Protoplasma als ein gigantisches Molekül angesprochen, das infolge innerer Spannungen äußerst zersetzlich ist, sich aber immer wieder durch Assimilation regeneriert (*Verworns* Biogen); in der modernen Biochemie tritt diese Ansicht aber immer mehr zu Gunsten physikalisch-chemisch gedachter Wechselbeziehungen in den Hintergrund (*Zwaardemaker, Höber*). Nach dieser Ansicht ist die Komplikation durch die Annahme, daß alle Nährstoffe erst Biestandteil des Riesenmoleküls „Protoplasma" werden sollen, alle Ausscheidungsstoffe durch partiellen Zerfall desselben Moleküls sich bilden sollen, tatsächlich nicht notwendig. Die lebende Substanz stellt sich uns dar als ein heterogenes System, basiert auf Kolloiden im Quellungszustand, und innerhalb dieses Systems treten die vorhandenen und zugeführten chemischen Einzelstoffe in Wechselwirkung. Aufbau und Abbau vollziehen sich also an den einzelnen Molekülen, und nur der allgemeine Zusammenhang der

Erscheinungen wird durch das physikalisch-chemische Gleichgewicht reguliert, wobei die Fermente der lebenden Zellen eine Hauptrolle spielen. Dieses kolloidale System, die lebende Substanz grenzt mit oder ohne deutlichen Abschluß durch eine ausgebildete Membran an andere Zellen oder an Intercellularsubstanzen. Aber auch dort, wo wie bei den meisten tierischen Zellen eine deutliche Grenzmembran fehlt, spielen sich an der begrenzenden Schicht der Zelloberfläche außerordentlich wichtige physikalische, speziell elektrische, physikochemische und rein chemische Vorgänge ab, die für die Erfüllung ihrer Funktionen von größter Bedeutung sind.

Die Bedeutung der Oberflächenwirkungen zeigt sich aber auch im Innern der Zelle. Ohne auf die Einzelheiten der Protoplasmastruktur hier einzugehen, sei nur folgendes erwähnt: der Zellinhalt besteht aus einem — wahrscheinlich in Wabenform (*Bütschli*) angeordneten — Netzwerk kolloidaler Substanzen. Dadurch wird eine sehr große spezifische Oberfläche gebildet, an der sich nun die Reaktionen zwischen den einzelnen chemischen Stoffen der Zelle abspielen. Die Schaumstruktur ermöglicht es ferner, daß sich in verschiedenen Teilen der Zelle gleichzeitig verschiedene Prozesse abspielen. Dadurch wird die Zelle ihren mannigfachen, sich oft widersprechenden Funktionen gerecht.

Bei aller Verschiedenheit, welche die chemische Funktion der verschiedenen Organe verschiedener Lebewesen in Einzelheiten aufweist, hat entsprechend der weitgehenden Ähnlichkeit in den allgemeinen chemischen Vorgängen die lebende Substanz eine im großen und ganzen gleichmäßige chemische Zusammensetzung. Es sind immer wieder vor allem die 4 großen Gruppen der Proteine, Kohlehydrate, Fette und Lipoide, die wir bei ihrer Untersuchung auffinden, und ferner die Nukleinsäuren, die charakteristische Substanz der Zellkerne.

Außer diesen Kohlenstoffverbindungen treten ferner noch eine Reihe anorganischer Stoffe als unumgänglich

nötig in das chemische System der lebenden Substanz ein, nämlich Wasser und eine Reihe von Mineralstoffen, die z. T. fest gebunden im Molekül der organischen Substanz sich vorfinden (Schwefel im Eiweiß, Phosphor in den Nukleinen), z. T. als Ionen frei vorkommen. Für höhere Tiere unentbehrlich sind von Kationen Na, Ka, Ca, Mg, Fe; von Nichtmetallen P, S, Cl, sowie Jod und Fluor in geringen Mengen. Bei niederen Tieren scheinen Na und Ca bisweilen entbehrlich zu sein. Es finden sich ferner noch in tierischen Geweben Bor, Silicium, Arsen, Zink, Kupfer, Vanadin, jedoch nicht allgemein.

Aber diese Gleichmäßigkeit beschränkt sich absolut eben auf dieses gleichförmige Vorkommen der großen Gruppen chemischer Stoffe. Innerhalb dieser Gruppen treten sofort Unterschiede auf, sobald wir die verschiedenen Zellformen derselben Tierart oder dieselben Zellformen verschiedener Tierarten untersuchen. Man kann sagen, daß die Struktur jeder Zellart eine spezifische ist, und wir unterscheiden eine Organspezifität und eine Artspezifität.

Häufig genug sind diese Unterschiede noch der Analyse des Chemikers zugänglich: wir haben im ersten Teile ja gesehen, welche Mannigfaltigkeit unter den Stoffen der lebenden Substanz herrschen kann. Man kann aus einzelnen Geweben die verschiedensten Proteine, Lipoide usw. isolieren, während allerdings die Fette und Kohlehydrate eine begrenztere Mannigfaltigkeit aufweisen.

Aber auch da, wo die Arbeit des analytischen Chemikers völlig versagt, zeigen sich Spezifitäten, die auf eine verschiedene Natur selbst derjenigen Stoffe schließen lassen, die er nicht weiter differenzieren kann. Es sind dies im wesentlichen die sog. Antikörperreaktionen (S. 251), die auftreten, wenn man Bestandteile einer fremden Zelle in den Organismus einführt, und die im Grunde auf die Zerstörung oder Unschädlichmachung dieses Fremdkörpers hinwirken.

Wir können z. B. den Unterschied zwischen einem Menschenerythrocyten und einem Rindererythrocyten chemisch nicht fassen, und wissen doch, daß das fremde

Blutkörperchen bestimmte Reaktionen auslöst, die zweifellos seine Verschiedenheit vom körpereigenen dokumentieren. Ein anderer Ausdruck der spezifischen Natur einzelner Gewebe ist das Entstehen der „Abwehrfermente (S. 222); ein weiterer das Auftreten der Anaphylaxie, die wahrscheinlich mit den Abwehrfermenten in Zusammenhang steht (S. 256).

Diese Differenzierung ist wohl zum großen Teil an die Eiweißstoffe und Lipoide der Zelle geknüpft, und so ergibt sich die unten näher zu schildernde Erscheinung, daß solche Nährstoffe, die einer anderen lebenden Substanz entstammen, vorher Umwandlungen unterliegen müssen, ehe sie zu Bestandteilen einer artverschiedenen lebenden Substanz werden können.

Für andere Nährstoffe gilt dies weniger, für das Wasser und die Salze gar nicht.

Daß dem Wasser in der Zusammensetzung jedes Gewebes eine ausschlaggebende Rolle zukommt, bedarf keiner weiteren Begründung. Alle Vorgänge, die überhaupt während des Lebens stattfinden, bedürfen seiner Mitwirkung, indem sich die (festen oder gasförmigen) Stoffe in echter Lösung, in kolloidalen Zuständen usw. befinden, und außerdem vielfach die Ionen des Wassers, $H^{\bullet}$ und OH', bei den chemischen Vorgängen eine entscheidende Rolle spielen.

So haben wir denn nur zu konstatieren, daß jedes lebende Gewebe zu mehr als 50%, meist ca. 80%, aus Wasser besteht. Junge Gewebe sind stets wasserreicher als ältere. Der Wassergehalt ist für jedes Gewebe gleicher Art konstant und wird mit einer sehr großen Zähigkeit festgehalten gegenüber Schwankungen des Wassergehaltes der umgebenden Flüssigkeiten. Dies ist dadurch ermöglicht, daß er vom Gehalt der Zelle an Salzen einerseits, an Kolloiden andererseits abhängig ist, deren bestimmte Mengen auch die Konstanz des mittleren Wassergehaltes herbeiführen. Die Salze befinden sich dabei in gelöstem, die Kolloide in gequollenem Zustande und bedürfen zur Aufrechterhaltung dieser Zustände eben bestimmter Mengen Wassers.

Die **Salze** kommen in der lebenden Substanz in

viel geringerer Menge vor, sind aber trotzdem für den Ablauf aller Vorgänge von entscheidender Wichtigkeit.

Wir dürfen aber die anorganischen Bestandteile der lebenden Substanz nicht mit den wirksamen Salzen identifizieren. Denn wir haben ja im ersten Teile gesehen, daß ein beträchtlicher Teil der anorganischen Elemente, die wir in der von organischer Substanz befreiten Asche auffinden können, vorher nicht als Salze in Ionenform, sondern in fester organischer Bindung im Molekül einiger Stoffe vorhanden gewesen sind. Dies gilt vor allem für den Schwefel, der fast nur im Eiweiß gebunden ist, und wenigstens einen Teil des Phosphors (Casein, Nuklein, Phosphatide) sowie für das im Blutfarbstoff gebundene Eisen, ebenso für einige seltener vorkommende Stoffe, wie Jod. Außerdem kommen in Geweben noch z. T. sogar massenhaft anorganische Stoffe vor, die aber schon im Leben als unlösliche Niederschläge zwischen der lebenden Substanz, nicht in ihr abgelagert waren, wie z. B. die Kalk-, Phosphor- und Fluormengen in Knochen und Zähnen. Alles dies müssen wir ausschließen, wenn wir von den Neutralsalzen der lebenden Substanz sprechen.

Die Salze kommen nur in gelöster, ionisierter Form vor und spielen ihre Rolle in dieser freien Form. Es handelt sich hier vor allen Dingen um die Kationen Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Eisen, und um die Anionen Cl', J', SO_4'', Phosphorsäure und Kohlensäure.

Ferner finden sich noch sowohl Anionen wie Kationen in Bindung an amphotere Stoffe, insbesondere Proteine (S. 149) und Aminosäuren.

Die Bedeutung der Neutralsalze oder vielmehr der bei ihrer elektrolytischen Dissoziation gebildeten Ionen für den Betrieb der lebenden Zelle ist sehr groß und sehr mannigfaltig; viele Erscheinungen lassen sich auf einfache physikalisch-chemische Gesetzmäßigkeiten zurückführen, in anderen Fällen treten spezifische Wirkungen einzelner Ionen auf, die vorläufig ebensowenig zu erklären sind, wie viele andere spezifische, um nicht zu sagen vitale Erscheinungen an lebenden Zellen.

In erster Linie sind die Elektrolyte bei ihrer den Kolloiden gegenüber stets weit überragenden Molekularkonzentration dazu berufen, den osmotischen Druck innerhalb der Zelle und in den umgebenden Flüssigkeiten zu regulieren, die Homoiosmie des Blutes wie der Gewebe aufrecht zu erhalten. Sie wird durch wechsel-

seitigen Austausch, sowie durch Ausscheidung der osmotisch überflüssigen Salze im Harn reguliert. Für diesen Zweck sind die Elektrolyte unentbehrlich, in isotonischen Lösungen von Nichtleitern allein (z. B. Zucker) gehen die Zellen zugrunde.

Ferner regulieren einige Elektrolyte, nämlich die Salze schwacher Säuren, insbesondere die Phosphate, die aktuelle Reaktion des Blutes und der Gewebe, die durch die Konzentration an Wasserstoffionen, die Wasserstoffzahl [$H^{\cdot}$] bedingt ist. Sie ist normalerweise in Blut und Geweben fast genau neutral, und stellt sich auch stets schnell wieder auf diesen Punkt ein.

Ferner spielen die Ionen eine Rolle bei den Permeabilitätsfragen und den damit verbundenen bioelektrischen Erscheinungen. Dabei treten schon qualitative Verschiedenheiten der einzelnen Ionen auf (s. u.).

Eine entscheidende Bedeutung für den Zellbetrieb haben die Ionen ferner für die Zustandsänderungen an den Kolloiden der Zelle, namentlich bei der Quellung und Entquellung, sowie Salzbildung mit den Proteinen. Diese Beziehungen sind für die wichtigsten biologischen Grundvorgänge ausschlaggebend, so für die Aufrechterhaltung des normalen Wassergehaltes, die Aufnahme von Nährstoffen und Abgabe der Stoffwechselprodukte usw. Hier stoßen wir nun auf weitgehende Verschiedenheiten in der qualitativen Wirkung der einzelnen Ionen, die denen bei der Beeinflussung der Kolloide überhaupt entsprechen (S. 151). So finden wir hier den Antagonismus zwischen den einwertigen Alkaliionen und den zweiwertigen Erdalkaliionen wieder, indem die ersteren die Grenzschicht der Zelle auflockern und so die Permeabilität erhöhen, die letzteren sie durch „Gerbung" der Zellmembran vermindern.

Jedoch sind diese Antagonismen nicht etwa lediglich eine Funktion der Valenz der Ionen, sondern sie treten auch innerhalb derselben Valenzgruppe auf. In vielen Fällen sind so $Na^{\cdot}$ und $K^{\cdot}$ Antagonisten, ferner $Ca^{\cdot\cdot}$ und $Mg^{\cdot\cdot}$.

Dabei zeigen dann bestimmte Ionen besonders hervor-

stechende spezifische Wirkungen. So ist z. B. $Na^{\cdot}$ absolut unentbehrlich, und zwar in der umgebenden Flüssigkeit, nicht in der Zelle selbst, $K^{\cdot}$ wirkt dabei antagonistisch. $K^{\cdot}$ wiederum ist in der Zelle unentbehrlich und zwar ist die ruhende Plasmagrenzschicht für $K^{\cdot}$ impermeabel, so daß Potentialdifferenzen und bioelektrische Ströme entstehen. $Ca^{\cdot\cdot}$ spielt neben seiner rein regulierenden Wirkung als Antagonist des $K^{\cdot}$ und $Na^{\cdot}$ eine besondere Rolle in der Physiologie des Herzens, indem es den Vagus reguliert.

Als wichtigstes sei hervorgehoben, daß einzelne Ionen stets eine schädliche Wirkung auf die Zelle haben, und durch andere Ionen „entgiftet" werden müssen. Von den vielen, namentlich von *J. Loeb* beschriebenen Fällen sei erwähnt, daß Seeigeleier in reiner NaCl-Lösung zugrunde gehen, nicht aber, wenn etwas $K^{\cdot}$ oder $Ca^{\cdot\cdot}$ vorhanden ist. Es ergibt sich daraus, daß für jede Zelle immer eine Mischung verschiedener Ionen*) vorhanden sein muß, soll sie ihre Funktionen ungehindert entfalten. Denn von allen diesen Faktoren, Reaktion, osmotischer Druck, Quellung der Kolloide usw., hängen die Lebensäußerungen der Zelle ab. Sie besitzt demgemäß Regulationen, die ihr gestatten, auch bei Schwankungen des äußeren Milieus bis zu einem gewissen Grade ihre Zusammensetzung zu erhalten, während sie bei übermäßigen Änderungen der umgebenden Flüssigkeit geschädigt oder zerstört wird.

Ob es sich nun um organische oder anorganische Stoffe handelt, in jedem Falle muß der Bestand der lebenden Substanz in engen Grenzen konstant erhalten bleiben, soll ihre Funktion nicht Not leiden. Diese Konstanz wird nun aber nicht dadurch erzielt, daß in Wirklichkeit keine Änderungen eintreten. Im Gegenteil ist es gerade ein Attribut der „lebenden" Substanz im Gegensatz zu der dauernd ruhenden „toten", daß unaufhörlich Veränderungen eintreten. Die lebende Substanz zersetzt sich ohne Pause, gibt einen ununter-

---

*) Lösungen, die solche Mischungen der verschiedenen Ionen enthalten, sind die bekannten Lösungen, in denen sich lebende Gewebe und Zellen relativ lange erhalten. Eine der bekanntesten ist die sog. *Ringer-Locke*sche Lösung, die in 1 Liter mit O_2 gesättigten Wassers 9 g NaCl sowie je 0,2 g KCl, $CaCl_2$ und $NaHCO_3$ enthält. Sie hat eine $[H^{\cdot}]$ von $0{,}2 \times 10^{-7}$.

brochenen Strom von Energien ab: es kann sich also bei Erhaltung eines Gleichgewichts nicht um ein stabiles, sondern nur um ein dynamisches Gleichgewicht handeln. Mit anderen Worten, um die eintretenden Veränderungen auszugleichen, der Differenzierung (Katabolie) die Wage zu halten, müssen dauernd Prozesse der Neubildung (Integrierung) lebender Substanz (Anabolie) vorhanden sein, die eben das dynamische Gleichgewicht garantieren. So ist denn die Aufnahme und Umwandlung von Nährstoffen ein untrennbares Attribut des Lebens. Es sind dies zunächst die Stoffe, welche die lebende Zelle aufnimmt, um aus ihnen das Material für die Ergänzung ihrer eigenen Substanz und der von ihr gebildeten sonstigen Stoffe (Stützgewebe, Sekrete usw.) zu entnehmen. Es sind die Baustoffe der Zelle. Es ist dabei im Prinzip gleichgültig, ob bei dieser Verwendung der Nährstoffe für die Neubildung von lebender Substanz, für die Assimilation, die dargebotenen Stoffe selbst benutzt werden können, oder ob an ihnen zunächst chemische Umformungen vorgenommen werden müssen, ehe sie zu Bestandteilen des Protoplasma werden. Das hängt davon ab, ob das benötigte Material einen für die betreffende Zelle spezifischen Charakter trägt oder nicht (s. o.). Als Grenzfälle seien dabei folgende hervorgehoben: Ein Salzmolekül, wie Chlornatrium, das in der lebenden Substanz wichtig ist, wird ohne jede Veränderung aus der umgebenden Nährflüssigkeit von der Zelle aufgenommen, weil es gänzlich unspezifisch in seiner chemischen Natur ist. Dagegen kann der Eiweißbestand einer Zelle stets nur unter chemischen Umwandlungen gedeckt werden, weil das Eiweiß, das in der Nährflüssigkeit zur Verfügung steht, einen anderen chemischen Charakter trägt als das in jedem Falle spezifische Zelleiweiß. Bei anderen Nährstoffen, wie Kohlehydraten und Fetten, liegen die Dinge komplizierter, insofern, als bei diesen teils chemische Umwandlungen erfolgen, teils nicht. Diese Fragen sind hier im einzelnen nicht zu verfolgen, auch noch ungenügend geklärt. Wir betrachten als Nährstoffe zunächst

alle Substanzen, die in irgendeiner Weise von der Zelle zur Ausgleichung der Schwankungen in der Zusammensetzung benutzt werden können. Sie müssen also in großen Zügen der Zusammensetzung der Zelle selbst entsprechen. Wir finden demnach unter ihnen naturgemäß genau dieselben Gruppen von Stoffen wieder, wie wir sie als konstituierend für die lebende Substanz gefunden haben. Von Kohlenstoffverbindungen die Gruppen der Fette, Kohlehydrate, Proteine, Nukleoproteide und Lipoide, von anorganischen Stoffen dieselben Elemente, die wir oben genannt haben. Im einzelnen brauchen natürlich, wie leicht ersichtlich, die Stoffe nicht dieselben zu sein, wie sie in der lebenden Substanz zu finden sind, da ja diese innerhalb gewisser Grenzen über Fähigkeiten verfügt, die Stoffe umzuformen, zu assimilieren. Besonders wichtig dabei ist die Funktion der Zelle, synthetische Umwandlungen zu vollziehen, so daß sie auch einfachere Stoffe in lebende Substanz umformen kann, wie z. B. Aminosäuren in Eiweiß. Solche Prozesse spielen auch im Tierkörper eine gewaltige Rolle. Sie sind aber hier doch nicht imstande, so von Grund auf aufzubauen, wie dies bei der grünen Pflanze der Fall ist. Hier ist bekanntlich die Konstitution der Nährstoffe durchgehends die allereinfachster Substanzen: Kohlendioxyd und Wasser zum Aufbau der Kohlenstoffketten, Ammoniak und Nitrate zum Aufbau der stickstoffhaltigen Zellsubstanzen. Auch die niederen Pilze und Bakterien können aus Ammoniak Eiweiß aufbauen. Diese Stoffe sind für die tierische Zelle keine Nährstoffe, weil sie nicht über die Kräfte verfügt, sie in der nötigen Weise synthetisch umzuformen. Wir verstehen also fortan unter Nährstoffen ausschließlich die für die tierische Susbtanz geeigneten Stoffe.

Jedoch ist die bisher gegebene Definition zu eng. Wir verstehen unter Nährstoffen nicht nur diejenigen, welche die Substanz erhalten, sondern auch die, welche die Funktion erhalten, also die Leistungen der Zelle. Sie sind also die Träger der Energie, die im Stoffwechsel umgesetzt wird. Dieser Umsatz geschieht in der Hauptsache durch Oxydation mit Hilfe von Sauer-

stoff. Es wäre prinzipiell zweckmäßig, diese beiden Arten von Nährstoffen gänzlich zu trennen und als Baustoffe und Betriebsstoffe zu unterscheiden, jedoch ist dies insofern nicht gut möglich, als die meisten Nährstoffe beide Funktionen in sich vereinigen. Die Fette, Proteine usw. sind ebenso wichtig als Baustoffe wie als Betriebsstoffe. Das Wasser und die Salze könnte man als reine Baustoffe betrachten, insofern, als sie selbst nicht zu energetischen Zwecken direkt herangezogen werden; aber auch sie sind doch wieder wichtig für die Vorgänge der Ausnutzung der Energie, weil sie bei den physikalisch-chemischen Vorgängen mitwirken, die mit diesen untrennbar verbunden sind, vor allem der Diffusion und der Quellung. Dagegen spielt ein ungemein wichtiger Nährstoff, der Sauerstoff, seine Hauptrolle im Betriebsstoffwechsel, da er für die Freimachung der chemischen Energie der Nährstoffe durch die Oxydation nötig ist.

Aber auch mit dieser Erweiterung des Nährstoffbegriffes kommen wir noch nicht aus. Die Funktion der Zelle bedingt es, daß sie nicht wahllos jede ihr dargebotene chemische Substanz verändert und die darin enthaltene Energie restlos erschöpft; sie muß sich im Gegenteil den strengen Gesetzen der Harmonie fügen, die jedes einzelne Organ und den ganzen Organismus beherrschen. Jede Zelle wirkt in ihren Leistungen in die Ferne und wird durch andere in ihrer Leistung beeinflußt. Auch dieses für den normalen Ablauf aller Lebensvorgänge notwendige fein abgetönte Spiel aller Zellkräfte wird durch chemische Stoffe besonderer Art reguliert, gleichgültig, ob diese etwa direkt ihren Einfluß geltend machen, oder auf dem Wege über die Nervenbahnen. Es brauchen nicht immer besondere Stoffe zu sein: so reguliert die stets gebildete Kohlensäure automatisch die Respiration, die Salzsäure des Magens Öffnung und Verschluß des Pförtners; aber meist sind es tatsächlich Stoffe eigener chemischer Bauart, die im Getriebe des Organismus notwendig sind. Soweit nun solche Stoffe, wie die Fermente und die Hormone der endokrinen Drüsen

aus anderen Nährstoffen durch eigene Umbildungen im Stoffwechsel selbst hergestellt werden, kann man sie auch dann nicht als unbedingt notwendige Nährstoffe bezeichnen, wenn sie etwa — mehr zufällig — mit der Substanz anderer Tiere in der Nahrung aufgenommen werden.

Indessen sind die Verhältnisse auch bei diesen relativ bekannten „Regulationsstoffen" durchaus noch nicht klar. Es ist durchaus nicht sicher, daß z. B. der menschliche Organismus im stande ist, seine Fermente, Hormone, seinen Blutfarbstoff usw. ganz aufzubauen, ohne daß er in seiner Nahrung wenigstens einige spezielle Bausteine dafür mit aufnimmt. Ferner ist eine scharfe Grenze zwischen solchen „Regulationsstoffen" und notwendigen Zellbaustoffen gar nicht zu ziehen. Gewisse, in relativ geringer Menge stets vorhandene Baustoffe der Zellen spielen sicher eine besondere Rolle in der Organisation des Gesamtkörpers, so die Phosphatide, das Cholesterin, und von diesen wissen wir, daß sie mindestens teilweise in der Nahrung aufgenommen werden müssen, weil der Organismus die Fähigkeit ihrer Totalsynthese ebensowenig hat, wie die der quantitativ entscheidenden Zellstoffe, Proteine, Nukleine und Fette.

Ebenso wie also die Nahrung baureife Grundstoffe aller dieser Klassen enthalten muß, die wir kennen, so muß sie nach den Ergebnissen neuerer Arbeiten noch andere Stoffe enthalten, die zum Aufbau solcher Regulationsstoffe dienen, und die wir zum großen Teil noch nicht kennen.

Das ist der allgemein gefaßte Sinn der Lehre von den „accessorischen Nährstoffen", den „Vitaminen" (*Funk*), den „Nutraminen" (*Abderhalden*), daß es sich um die Aufnahme verschiedener im Betriebe wichtiger Substanzen handelt, die z. T. vielleicht nach zweckmäßigem Umbau echte Zellstoffe werden, z. T. vielleicht nur als Betriebsstoffe verbraucht werden. Diese Stoffe können verschiedenartigster Natur sein. Von den meisten wissen wir chemisch noch gar nichts; bei einigen können wir wenigstens die Funktion unge-

fähr angeben, von anderen wissen wir bisher auch nur das eine, daß sie überhaupt notwendig sind.

So finden wir z. B. in grünen Pflanzen ein Hormon, das als Sekretin (S. 232) auf die Magenverdauung wirkt; ähnlich verhält sich Fleischextrakt. Wir wissen ferner, daß sich in den meisten natürlichen Nahrungsmitteln (Pflanzen, Samen, Eier, Milch, Fleisch, Hefe) bisher unbekannte Stoffe vorfinden, die Nutramine im engeren Sinne (vgl. S. 50), bei deren Fortfall schwere Stoffwechselstörungen, sei es durch Ausfall wichtiger Organregulationen, sei es durch Ausbleiben lebenswichtiger Entgiftungen, sich einstellen, Erscheinungen, wie sie im Prinzip analog beim Ausfall gewisser körpereigener Hormone auftreten.

Die ganze Frage ist noch sehr unklar; jedoch scheint es zu dämmern, daß hier physiologisch verschiedene Kräfte am Werke sind. Die Stoffe welche die Polyneuritis verhindern, und die man als Vitamine im engeren Sinne bezeichnen konnte, scheinen isoliert zu bestehen. Es sollen nach einigen Angaben Pyridinderivate sein. Für den Skorbut wird die Existenz bestimmter Vitamine z. Z. in Abrede gestellt.

Nun ist aber die Bedeutung dieser „accessorischen Nährstoffe“ nicht damit erschöpft, daß sie das Auftreten charakteristischer nervöser Stoffwechselstörungen (Polyneuritis, Pellagra usw.) verhindern. Es hat sich eine viel allgemeinere Bedeutung herausgestellt. Füttert man junge Tiere mit reinen Proteinen, mit Beigabe der nötigen Kohlehydrate, Lipoide und Salze, so wachsen sie schlecht und gehen schließlich zugrunde. Beigabe von reinen Fetten (Schmalz) nutzt wenig, ebensowenig Cholesterin. Wohl aber Hefe, Milch, insbesondere Butter, grüne Pflanzen, aber auch Kombinationen verschiedener Proteine.

Dieses Phänomen hat nun aber sicherlich zwei verschiedene Ursachen. Einerseits zeigen manche Proteine, insbesondere pflanzliche, Mangel an gewissen Aminosäuren (Tryptophan, Lysin), so daß sie nach dem Gesetz des Minimums zur Eiweißsynthese schlecht taugen, und große Überschüsse von Aminosäuren übrig

lassen. Dieser Umstand muß bei den hier zu behandelnden Fragen ganz aus dem Spiel bleiben (vgl. S. 180). Aber dann bleibt doch noch die Tatsache übrig, daß sich in den frischen Nahrungsmitteln wahrscheinlich zwei Stoffe vorfinden, die für das Wachstum unentbehrlich sind: eine wasserlösliche und eine fettlösliche, die namentlich in der Butter vorhanden ist. So tritt die Rolle der Milch als ausgezeichnete Nahrung für wachsende Tiere in ein ganz neues Licht. Außerdem hat *Abderhalden* jüngst aus der Hefe einige Nukleoproteide, sowie einige basische Stoffe dargestellt, die er insgesamt als Eutonine bezeichnet, und von denen er einen, das Aschamin, als Dimethylpropenylamin $(CH_3)_2N \cdot CH:CH \cdot CH_3$ identifiziert hat. Sie scheinen als eine Art Katalysatoren im Stoffwechsel zu wirken, da sie auch die Hefegärung beschleunigen, und könnten so die „alimentäre Dystrophie" beseitigen. Sie wirken auch auf Appetit und Verdauung, und so nähert sich ihre Funktion wiederum den längst bekannten Reiz- und Würzstoffen der täglichen Nahrung. Wichtig ist, daß die isolierten Stoffe niemals so wirksam sind, wie die Hefe an sich.

Auf diese zwar sehr interessanten, aber recht unklaren Dinge näher einzugehen, erübrigt sich. Es sollte nur darauf hingewiesen werden, daß die Definition des Nährstoffbegriffes und damit des Nährwertes möglichst weit gefaßt werden muß. Der Nährwert eines Stoffes darf nicht, wie das häufig kritiklos geschieht, nur zahlenmäßig an dem Kalorienwert gemessen werden: damit mißt man im günstigsten Falle einen Teil des reinen Quantitätswertes, den Betriebswert, niemals aber den Qualitätswert. Dieser mag Baustoffwert oder Regulationswert sein, das können wir im einzelnen gar nicht trennen: jedenfalls aber ist er ein von der chemischen Struktur abhängiger Eigenwert (Sondernährwert nach *Aron*), während der Betriebswert nur von der Menge an Energie abhängig ist, welche die eingeführte Menge der Substanz abgeben kann.

Wir können also ganz einfach sagen: ein Nähr-

stoff ist jeder Stoff, der irgendwie einen Zweck im lebenden Organismus erfüllt. Im einzelnen können wir dann untersuchen, in welchem Umfange ein Stoff zum Aufbau oder zur Regulation, in welchem Umfange zur Energielieferung herangezogen werden kann, in welchem Umfange einzelne Stoffe gänzlich unentbehrlich sind oder durch verwandte Stoffe ersetzt werden können, usw. Diese Fragestellungen sind es, die einen Teil des großen Gebietes der Lehre vom Stoffwechsel ausmachen, die außerdem noch weitere Fragestellungen, wie z. B. nach dem Umfange der Umsetzungen, nach dem Schicksale der einzelnen Nährstoffe usw., umfaßt.

Wir können uns hier mit dieser Definition des Nährstoffbegriffes begnügen, und haben uns nur noch die Frage vorzulegen, in welcher Art denn die lebende Zelle ihr Bedürfnis nach Nährstoffen befriedigt. Dies geschieht in letzter Instanz durch die Aufnahme von Nahrung. Nahrung aber ist, wenn wir vom Wasser und einigen Salzen absehen, die gesondert aufgenommen werden, die Substanz anderer Organismen, sei es von Pflanzen oder Tieren. Nach dem, was wir oben über die spezifische Zusammensetzung der einzelnen lebenden Substanzen gesagt haben, ist es nun aber klar, daß die Bestandteile der Nahrung nicht ohne weiteres als Nährstoffe anzusehen sind. Sie können es sein: einige Salze, wie Chlornatrium, sind es; einige Kohlehydrate und Fette sind es unter bestimmten Umständen (vgl. S. 37 und S. 84), aber sie müssen es nicht sein; und z. B. bei den Eiweißkörpern sind sie es nie. Sie werden es erst durch die Verdauung, einen Vorgang, den wir schon bei den niedersten Tieren im Prinzip vorfinden, und der den Zweck verfolgt, aus der Nahrung die Nährstoffe verfügbar zu machen. Dies geschieht einerseits durch die Aufschließung der Nahrung: durch die Überführung unlöslicher Stoffe in lösliche, welche die Darmwand aufnehmen, resorbieren kann. Es ist aber weiter damit verbunden eine Aufhebung der spezifischen Natur der Nahrungsstoffe, die ihnen von ihrer Herkunft aus anderen Organismen

anhaftet. Sie muß zerstört werden, soll die Körperzelle sich ihr eigenes spezifisches Material aufbauen können, und dies geschieht in der Hauptsache schon bei der Darmverdauung. Am klarsten ergibt sich das beim Abbau der Eiweißkörper, die im Darm ihres spezifischen Aufbaus entkleidet und im wesentlichen zu den unspezifischen Bausteinen, Aminosäuren resp. Polypeptiden abgebaut werden. (Näheres siehe bei Verdauung.)

Diese gelösten und ihrer Spezifität beraubten Anteile der Nahrung sind es, die nach der Resorption durch die Darmwand in die Körpersäfte des Tieres als Nährstoffe gelangen, vor allem im Blute kreisen und nun aus diesem von den Körperzellen entnommen werden, um unter weiteren chemischen Umformungen ihren Zielen zugeführt zu werden: entweder der Assimilation neuer lebender Substanz oder der Oxydation zum Zwecke der Energielieferung.

Das Blut (inkl. der Gewebslymphe) ist also das allgemeine Reservoir, aus dem sich die Körperzellen ihr Material schöpfen. Ganz ähnlich wie bei der Zellsubstanz finden wir auch hier ein dynamisches Gleichgewicht: ständig werden dem Blute Stoffe entnommen und ständig aus der Nahrung ergänzt. Da aber die Zufuhr von Nahrung weder in Qualität noch in Quantität gleichmäßig fließt, da ferner auch die Ansprüche der Zellen niemals gleichförmig sind, so müßte das Blut ständig eine wechselnde Beschaffenheit zeigen. Das ginge aber nicht an, da das Blut immer eine Beschaffenheit haben soll, die den jeweiligen stark wechselnden Anforderungen der Zellen Genüge tun kann; und so hat denn in der Tat das Blut in der Norm eine fast absolute Konstanz in seiner Zusammensetzung, die sich sowohl nach reicher Zufuhr als auch nach großen Anforderungen in überraschend kurzer Zeit wiederherstellt. Dies ist nur dadurch zu erklären, daß die im Augenblick nicht benötigten Stoffe nicht dauernd im Blute bleiben, sondern daß Depots angelegt werden. Dies gilt namentlich für die Stoffe, die als Energiespender plötzlich in erheblichen Mengen gebraucht werden können: Fette und Kohle-

hydrate, die in großem Maße gespeichert werden. In viel geringerem Maße für die Baustoffe, weil deren Verbrauch ein viel konstanterer ist. Immerhin läßt es sich leicht nachweisen, daß für Wasser und Salze einzelne Gewebe (speziell die Gewebsflüssigkeit) Depots darstellen (so z. B. die Haut für Wasser), in die das Blut Überschüsse abgibt, um sie nach Bedarf wieder hervorzuholen. Das ist vor allem deswegen nötig, weil der Gehalt an osmotisch wirksamen Stoffen, wie Wasser und Elektrolyten, sich im Blute nur in sehr geringen Grenzen ändern darf, soll nicht der ganze Betrieb durch starke osmotische Schwankungen in Unordnung geraten. Auch für das zum Aufbau nötige Eisen gibt es Depots (Leber, Milz), anscheinend auch für die Phosphatide und das Cholesterin. Nur für das Eiweiß legt allem Anschein nach der Organismus keine erheblichen*) Depots an, weil der ständige Vorrat des Blutes für die Ansprüche der normalen Assimilation ausreicht. Freilich gibt es auch Eiweißreserven insofern, als der Vorrat an lebender Substanz bei gutgenährten Individuen über das absolut nötige Maß hinaus bereichert ist und eine gewisse Verminderung ohne Schaden ertragen kann, aber das ist eben auch eine Reserve an lebendem Eiweiß, während eine eigentliche Thesaurierung nicht erfolgt (S. 181). Was aus der Nahrung an überschüssigem Eiweiß in den Säftestrom gelangt, wird entweder unmittelbar zu lebender Substanz assimiliert oder aber gänzlich verändert: der Stickstoff abgespalten und der stickstofffreie Rest entweder verbrannt oder als Kohlehydrat usw. gespeichert.

Der Stickstoffanteil wird durch den Harn ausgeschieden. Und damit stoßen wir auf die zweite Regulation, welche die Zusammensetzung des Blutes konstant erhält. Was nicht assimiliert, thesauriert oder verbrannt werden kann, wird ausgeschieden.

Das gilt ebensowohl für Substanzen, die nicht als Nähr-

*) Für eine Speicherung in gewissem Umfange sprechen neuere Versuche, so von *W. Berg* an der Leber; die Sache ist noch nicht völlig spruchreif. Bei Pflanzen finden sich Eiweißdepots in den Samen.

stoffe brauchbar sind, aber doch in die Säfte gelangen, wie für Überschüsse normaler Nährstoffe, die keine Verwendung finden können. Gilt dies letztere in der Hauptsache für Wasser und Salze, gelegentlich auch für Zucker usw., die in zu großem Maßstabe mit der Nahrung aufgenommen sind, so können unbrauchbare Stoffe der Qualität nach entweder unbrauchbar gewordene Abnutzungsstoffe (Schlacken) sein, wie z. B. Harnstoff, Purine, Taurin usw., oder aber ganz fremde Stoffe, die zufällig mit der Nahrung resorbiert worden sind, wie z. B. irgendwelche Farbstoffe der Pflanzen, eventuell auch Benzoesäure u. v. a., und die nun entweder ganz unverändert oder nach chemischen Umformungen, Entgiftungen (S. 22) im Harn erscheinen.

Thesaurierung, Verbrennung und Ausscheidung sind also die dreifache Regulation, welche die Zusammensetzung des Blutes so konstant erhält, daß sie nur in geringen Grenzen um ein Mittel schwankt. Das Blut in seinem Bestande an den nötigen Substanzen ist also der einzige Nährstoff für die eigentliche lebende Substanz.

Dies zeigt sich mit aller Deutlichkeit, wenn wir dem Blute die Ergänzung von außen her abschneiden, wenn wir das Tier hungern lassen. Dann geht zunächst der ganze Betrieb seinen normalen Gang.

Es werden sowohl die Anforderungen des Betriebsstoffwechsels völlig gedeckt, als auch die Abnützung an lebender Substanz. Die dazu nötigen Stoffe werden von den Zellen natürlich zunächst dem Blute entnommen. Aber auch das Blut behält im Hunger seine normale Zusammensetzung. Es müssen also jedenfalls „Nährstoffe“ vorhanden sein, die ihrerseits wieder den Ersatz der verbrauchten Stoffe im Blute leisten können. Es dienen also in diesem Falle die Körperstoffe selbst als Nährstoffe. Und zwar in gänzlich verschiedener Art. Die Deckung der Kohlehydrate und Fette, die im Hunger verbrannt werden, besorgen die Depots, die der Körper sich aus Überschüssen der Nahrung gebildet hat, und zwar werden zunächst überwiegend die Glykogendepots, dann aber, wenn diese stark abgenommen haben, fast ausschließlich die Fettdepots herangezogen. Größere Depots an Eiweiß gibt es aber nicht, so werden denn notgedrungen Gruppen von lebender Substanz als „Depots“ verwendet und eingeschmolzen.

Und zwar herrscht dabei die Gesetzmäßigkeit, daß der Körper solche Organe beansprucht, die eine relativ geringe Rolle im Haushalt spielen, an denen Verluste leichter zu ertragen sind, während die lebenswichtigsten, z. B. die Nervensubstanz, auf Kosten der anderen Gewebe uneingeschränkt erhalten bleiben*). Genau dasselbe gilt für die Salze, von denen es ebenfalls nur geringfügige Depots gibt, von denen aber zum Ersatz der Abnutzung genügende Mengen bei der Einschmelzung der Gewebe für den Bedarf an organischen Stoffen ohnehin freigemacht werden.

Naturgemäß geht das alles nur eine Zeitlang: der kritische Moment tritt ein, sobald die Reserven für Energielieferung anfangen, sich zu erschöpfen; dann muß der Organismus dazu übergehen, die für die unumgänglichen Leistungen nötige Energie ebenfalls durch Verbrennung von lebender Substanz zu erzeugen, und damit beginnt dann eine in viel schnellerem Tempo einsetzende Einschmelzung lebender Substanz, an der der Körper bald zugrunde geht**). Ähnlich liegen die Verhältnisse bei absoluter Entziehung von Salzen allein. In jedem Falle ist die vergrößerte Inanspruchnahme der lebenden Substanz die schließliche Ursache zum Hungertode.

Wir sehen also, daß zwischen den Nährstoffen, die aus der Nahrung entstammen (exogenen), und denen, die im Körper selbst vorrätig gehalten werden (endogenen), gar kein qualitativer Unterschied besteht, wenn wir den Nährstoffbegriff so formulieren, daß wir darunter die zur Bedienung der Zellansprüche verfüg-

*) Bei verhungerten Tieren findet man für die wichtigsten Organe etwa folgende Verluste: Fettgewebe 95%, Leber 55%, Muskel 30—60%, Knochen 24%, Magen-Darm 40%, Gehirn 0%; für Herz sind sehr verschiedene Werte, 3—40%, gefunden worden.

**) Sie zeigt sich in der bei manchen Tieren besonders auffallenden „prämortalen" Steigerung des Harnstickstoffes. Ob außer der eigentlich selbstverständlichen Organeinschmelzung als notwendigem Betriebsmaterial noch eine toxische Einschmelzung durch abnorme Stoffwechselprodukte dazukommt, ist sehr fraglich.

baren Stoffe verstehen. Daß die endogenen Nährstoffe auch quantitativ dasselbe leisten wie die exogenen, werden wir später sehen (S. 323). Es ist also für die Bedürfnisse der Zelle tatsächlich gar kein innerer Unterschied zwischen beiden.

Natürlich kann diese alleinige endogene Ernährung der Zellen nur eine vorübergehende Erscheinung sein. Wenn auch, wie wir später sehen werden, stets auch endogene Nährstoffe im Stoffwechsel verbraucht werden, so müssen doch diese Verluste schließlich einmal gedeckt werden. Und das geschieht nur durch Aufnahme von exogenen Nährstoffen aus der Nahrung.

Es muß also die aufgenommene Nahrung unter Berücksichtigung der Verluste, welche die Verdauung mit sich bringt, in Quantität und Qualität in der Lage sein, den Ersatz der Nährflüssigkeit zu garantieren. Dies ist nun in der Tat bei normaler Ernährung der Fall. Alle für das betreffende Tier geeigneten Nahrungsmittel enthalten von Eiweißkörpern, Fetten, Salzen usw. genügende Mengen, um die natürlichen Verluste zu decken. So liefert dem Fleischfresser die Körpersubstanz anderer Tiere, dem Herbivoren die pflanzliche Nahrung alles Erforderliche. Nur Wasser und gelegentlich einige Salze werden gesondert aufgenommen, vor allem, um die gewaltigen Wasserverluste der Warmblüter durch die Atmung (Lunge und Haut) zu ersetzen.

Von Salzen wird nur das NaCl gesondert aufgenommen, und zwar nur von Pflanzenfressern, während die Carnivoren kein Verlangen danach haben. Der wesentliche Grund für den Natriumhunger der Herbivoren und des Menschen ist neben den Verlusten an Na durch den Schweiß darin zu suchen, daß die Pflanzennahrung sehr reich an Kalium ist. Es kommt also K ins Blut, erzeugt dort einen osmotischen Überdruck und muß ausgeschieden werden. Dabei wird aber Na je nach dem Verhältnis der Konzentration mit ausgeschieden. Weil nun aber Na für alle Gewebe unentbehrlich ist, muß der Vorrat aus der Nahrung ergänzt werden. Dieser Vorgang ist einer von den vielen, welche die komplizierten Wechselwirkungen zwischen den Salzen erweisen. Ähnliche „Verdrängungen“ eines Ions durch andere spielen im Mineralstoffwechsel eine große Rolle.

Ein sehr eigenartiges Nahrungsmittel ist die den höheren

Säugetieren allein zukommende Milch, die für die jungen Tiere die alleinige Nahrung darstellt. Dies muß sich in ihrer Zusammensetzung ausdrücken, und in der Tat hat man gefunden, daß die Milch der einzelnen Tiere zwar stets dieselben Hauptstoffe, nämlich Eiweiß, Fett, Kohlehydrat, Lipoide und gewisse Salze, enthält, aber in verschiedenen Mengenverhältnissen. Und zwar entspricht die Zusammensetzung der einzelnen Tiermilchen in merkwürdiger Annäherung der Zusammensetzung des betreffenden jungen Tieres (mit einer Beigabe von Energiespendern), so daß sozusagen das junge Tier eine chemische Reproduktion seiner alleinigen Nahrung darstellt.

Eine Besonderheit dabei hat eine überraschende Erklärung gefunden. Die Milch ist nämlich auffällig arm an Eisen. Nun braucht aber gerade das junge Tier, weil es viele neue Blutkörper bildet, viel Eisen. Dies Mißverhältnis wäre also sehr auffallend, wenn man nicht hätte nachweisen können, daß dem Neugeborenen ein großer Vorrat von Eisen mit auf den Lebensweg gegeben wird, so daß er bis zur Aufnahme eisenreicherer Nahrung damit auskommen kann.

Auf die Zusammensetzung der einzelnen Nahrungsmittel auch nur in Umrissen einzugehen, hätte an dieser Stelle keinen Wert. Diese Dinge sind von rein praktischem Interesse. Jede freiwillig gewählte oder zweckmäßig dargebotene Nahrung enthält die nötigen Mengen an Stoffen, die als Baustoffe in Betracht kommen, und das ist zunächst das Wichtigste. In welchem Verhältnis die Energie tragenden Nahrungsstoffe zu Leistungszwecken darin enthalten sind, ist nur von untergeordneter Bedeutung, da, wie wir später sehen werden, alle drei großen Nährstoffgruppen, Proteine, Fette und Kohlehydrate, in fast gleicher Ausbeute zu Leistungszwecken herangezogen werden können.

Den Umfang dieser Leistungen und die Bedeutung der einzelnen Nährstoffe sowie ihre chemischen Umformungen werden wir im Kapitel Stoffwechsel kennen lernen, zu dem uns diese allgemeine Betrachtung die Grundlage geben sollte.

II. Der Stoffwechsel.

Einleitung.

Die Lehre vom Stoffwechsel umfaßt das Schicksal der Nährstoffe innerhalb des Tierkörpers. Aus dieser allgemeinen Definition geht bereits eine wichtige und vom Anfänger häufig nicht genügend beachtete Einschränkung hervor, nämlich daß die Vorbereitung der Nahrung im Darm, die Verdauung und die Resorption, sowie endlich die Ausscheidungsvorgänge (Niere, Haut, Lunge) nicht zum Stoffwechsel im engeren Sinne gehören.

Wohl aber gehören dazu schon die chemischen Vorgänge, die gleichzeitig mit der Resorption etwa an einzelnen Nährstoffen vorgenommen werden, ob diese nun zu den eigenen Zwecken des Darmgewebes selbst oder zu allgemeinen Körperzwecken vorgenommen werden. Der Stoffwechsel beginnt also in der Darmwand, da es sich auch hier schon um Vorgänge an den eigentlichen lebenden Zellen handelt. Dann tritt allerdings nochmal eine — wenigstens prinzipielle — Unterbrechung ein: im Blute finden nur wenige wichtige Zellvorgänge statt, so die Bindung des Sauerstoffes durch die roten Blutzellen und die Abgabe des Kohlendioxyds. Sonst ist die Stoffwechselrolle des Blutes eine anders geartete; es dient vor allem dem Transport der Nährstoffe und Abfallstoffe zu und von den Schauplätzen des Stoffwechsels im allerengsten Sinne, den Gewebszellen. So werden wir auch in diesem Buche das Kapitel Aufnahme und Transport der Nahrung gesondert betrachten. Der eigentliche Stoffwechsel beginnt also in dem Augenblick, wo die Nährstoffe mit den lebenden Zellen in Berührung kommen, um von diesen aufgenommen und zweckdienlich umgeformt zu werden, und

dauert bis zu dem Stadium, wo die Änderungen ihr Ziel gefunden haben, und Stoffe in die Blutbahn zurückgelangen, die zur Ausscheidung reif sind und demgemäß unter erneutem Transport zu den Organen der Exkretion, vor allem den Nieren und den Lungen, befördert werden. Der Mechanismus der Exkretion selbst ist wieder nicht mehr dem Stoffwechsel angehörig.

In der oben gegebenen Definition haben wir absichtlich das zweideutige Wort „Schicksal" der Nährstoffe gewählt. Denn auch die Lehre vom Stoffwechsel läßt sich wie so viele Fragen auf dem Gebiete der Biochemie in zweifacher Weise auffassen. Man kann sie rein chemisch orientieren: man kann fragen, welchen chemischen Umwandlungen unterliegen die einzelnen Nährstoffe, welche Phasen in ihrem Abbau oder Aufbau folgen einander, bis ihr Stoffwechsel vollendet ist und sie entweder Bestandteile der lebenden Substanz geworden, oder ihre Reste ausgeschieden sind. Man kann die Frage aber auch biologisch stellen und fragen, welche Zwecke verfolgt die lebende Substanz mit den Nährstoffen, wie ist deren Wert für Ansatz von Körpersubstanz und für Arbeitsleistung, wie groß ist der Umfang des Verbrauches unter verschiedenen Bedingungen, in welchem Maße können die einzelnen Nährstoffe sich vertreten u. dgl. m.

Für diese Fragestellungen, für die eigentliche Physiologie des Stoffwechsels ist die Kenntnis der einzelnen chemischen Umformungsstufen nicht notwendig, wenigstens soweit es sich um den normalen Stoffwechsel handelt.

Für die Auswertung der physiologischen Bedeutung der Nährstoffe genügt es, wenn wir die Endzustände kennen; wir müssen wissen, in welcher Form und in welchen Mengen die Nährstoffe nach der Verdauung und Abscheidung des Unverdaulichen in den Organismus eintreten, in welcher Form und Menge sie in ihm abgelagert werden und in welchen sie ihn durch die Exkrete wieder verlassen. Wenn man dann dazu noch die wirklichen Veränderungen des Bestandes einerseits, die Summe der Leistungen andererseits

messen könnte, so könnte man ein volles Bild der gesamten Physiologie des Stoffwechsels entwerfen.

Demgegenüber ist die Lehre vom chemischen, oder wie man ihn häufig nennt, „intermediären" Stoffwechsel ein Problem ganz für sich: sie sucht die Kräfte der chemischen Wandlungen und die Wege auf, welche die Körperstoffe gehen müssen, um eben die genannten Funktionen zu erfüllen. Man bezeichnet diese Lehre am besten als Chemie der Zellvorgänge.

I. Chemie der Zellvorgänge.

Wir haben bereits im ersten Hauptteil dieses Buches im Anschluß an die chemische Besprechung der einzelnen Nähr- und Körperstoffe die wichtigsten chemischen Umwandlungen, welche diese Stoffe im Haushalt des Organismus erfahren, besprochen. Unter Verweisung auf die dort gegebenen Details soll hier im zweiten Hauptteil nur noch eine allgemeine Übersicht gegeben werden, welcher Art und welcher Wirkung die chemischen Vorgänge sind, die sich ebensowohl an den zum Abbau bestimmten Körperstoffen, wie an den zu Nährzwecken eingeführten Stoffen im Inneren des Organismus vollziehen. Wie aus der oben gegebenen Definition des Stoffwechselbegriffes hervorgeht, behandeln wir hier nur diejenigen Vorgänge, die sich im Innern des Körpers abspielen, schalten also die vorbereitenden chemischen Prozesse bei der Verdauung usw. vollständig aus, die gesondert besprochen werden. Es handelt sich also nur um diejenigen chemischen Umsetzungen, die an den im Darmkanal vorbereiteten Nährstoffen nach ihrer Resorption und ihrem Transport durch das Blut zu den Körperzellen vorgenommen werden, und um die ihnen im Prinzip durchaus analogen Prozesse, die beim Abbau der Körpersubstanzen und Nährstoffe bis zu ihrer definitiven Ausscheidung durch die Lungen oder den Harn in Frage kommen.

Der Zweck dieser chemischen Umformungen der Nähr- und Körperstoffe ist selbstverständlich der, die zugeführten Stoffe durch chemische Änderungen für ihre

physiologische Funktion vorzubereiten. Diese Ziele des chemischen Stoffwechsels sind also: die zweckdienliche Umformung der vom Darmkanal her resorbierten Nährstoffe in eine Form, daß sie entweder dem Erhaltungsstoffwechsel des Körpers dienen, also zur Neubildung lebender Substanz herangezogen werden können, oder daß sie unter weiteren chemischen Veränderungen, die mit Verminderung ihrer freien Energie einhergehen, für den Energiebedarf des Organismus verwendet werden. Ein drittes physiologisches Ziel der chemischen Umformungen ist die Unschädlichmachung solcher Stoffe, die während des Abbaues entstehen und als Gifte wirken, sei es, daß diese Stoffe sich bei der Umformung der zugeführten Nährstoffe bilden, wie z. B. bei der Desaminierung der Aminosäuren das Ammoniak, sei es, daß sie auf dem Wege des Abbaues der Körpersubstanz selbst liegen. Soweit eine solche „Entgiftung" mit dem Wege der totalen Oxydation, wie er für die meisten Nährstoffe die Norm ist, zusammenfällt, wird sie nichts besonderes darbieten. Nur in solchen Fällen kann der Vorgang der Entgiftung klar und deutlich sich von den übrigen Stoffwechselprozessen abheben, wo es sich eben nicht um eine Weiterverbrennung solcher intermediär entstandenen Gift- oder Reizstoffe handelt, sondern wo der Organismus andere Mechanismen aufwenden muß, um diese Stoffe zu beseitigen, insbesondere da, wo es sich um synthetische Umformungen handelt, wie sie z. B. die Bildung von Harnstoff aus Ammoniak und Kohlensäure, die Bildung der gepaarten Schwefelsäuren usw. darstellen.

Die Ziele der chemischen Umformung der zugeführten Substanzen ebensowohl wie der Körpersubstanzen, also in dem ganzen intermediären Stoffwechsel, sind also drei: Die Aufrechterhaltung der lebenden Substanz, d. h. die Assimilationsprozesse auf Kosten des zugeführten Nährmaterials, wie sie sich am deutlichsten bei den Eiweißsubstanzen verfolgen lassen, ferner die möglichst weitgehende Oxydation des zugeführten Nährmaterials ebenso wie des abgenutzten Zellmaterials zum Zwecke der Energielieferung, und drittens die Entgiftung

im weitesten Sinne, also die Beseitigung solcher intermediären schädlichen Zwischenprodukte, die nicht durch einfache Weiterverbrennung entfernt werden können.

Wollen wir aber die Lehre vom chemischen Stoffwechsel recht verstehen, so dürfen wir niemals vergessen, daß die Frage nach diesen Zielen hier eine sehr untergeordnete Rolle spielt, da diese Lehre so gut wie ausschließlich eben ein rein chemisches Problem ist. Wenn wir irgendeinen chemischen Vorgang im Stoffwechsel untersuchen, so können wir in vielen Fällen gar nicht feststellen, zu welchen physiologischen Zwecken gerade dieser Vorgang sich abgespielt hat. Wenn wir im Blute z. B. eine Aminosäure finden, so ist es unmöglich zu entscheiden, in welchem Maße sie aus der Abnutzung der lebenden Substanz entstanden ist, in welchem Maße sie eben vom Darmkanal her als Verdauungsprodukt resorbiert ist. Prozesse, die in ihrer physiologischen Bedeutung der Hauptsache nach zum Zwecke der Assimilation bestimmt sind, verlaufen häufig gleichzeitig auch unter Freisetzung eines gewissen Energiequantums usw. Kurzum wir können den Begirff des chemischen Stoffwechsels nur dann scharf präzisieren, wenn wir von allen physiologischen Beziehungen dabei überhaupt absehen. Wir dürfen uns nur um die chemischen Mittel und die chemischen Wege kümmern, die im Inneren des Organismus zu jenen Transformationen der zugeführten und der zum Abbau reifen Substanzen führen, die zur Aufrechterhaltung der Gesamtökonomie des Körpers notwendig sind. Aus diesem Grunde halte ich auch den unklaren Ausdruck intermediären Stoffwechsel nicht für sehr geeignet, und möchte ihn lieber durch das Wort chemischer Stoffwechsel ersetzen. Es muß hier aber noch eine große Einschränkung gemacht werden: Wollten wir ein wirklich vollständiges Bild all der chemischen Umsetzungen entwerfen, wie sie zu den genannten physiologischen Zwecken notwendig sind, so dürfen die außerordentlich zahlreichen und mannigfaltigen physikalisch-chemischen Prozesse, die den eigentlichen rein chemischen parallel laufen, durch sie bedingt werden und wiederum andererseits neue Prozesse bedingen,

nicht vernachlässigt werden. Auf dem Wege vom Darminnern durch die Darmwand ins Blut, vom Blut in die Gewebszellen und beim Austritt der umgewandelten Zellstoffe aus den Zellen in die Blutbahn und wiederum zu anderen Zellen, wie z. B. der Niere, treten fortwährend neue physikalisch-chemische Bedingungen bei dem verschiedenartigen Austausch zwischen den einzelnen Zellen und den sie umgebenden Flüssigkeiten hervor, die einen ganz gewaltigen Einfluß auf den Ablauf der Vorgänge haben müssen. Hier spielen Prozesse der Neutralitätsregelung, der Filtration, der Diffusion und Osmose, der Quellung, der Adsorption usw. mit, deren Einzelheiten bisher nur zum kleinsten Teile aufgeklärt sind. Soweit diese sehr schwierigen Dinge im Rahmen unseres Buches behandelt werden können, werden sie in den Kapiteln III,6 und IV ihre Besprechung finden; hier sei nur deswegen darauf hingewiesen, weil wir uns eben die Beschränkung auferlegen müssen, an dieser Stelle von all diesen das Problem noch so unendlich komplizierenden Zwischenreaktionen abzusehen, und nur die eigentlichen chemischen Prozesse zu erläutern.

Die Mittel, mit denen der Organismus seine chemischen Umsetzungen vollzieht, können unter Umständen die denkbar einfachsten sein. Es finden auch im Blute und in den Zellen die einfachsten chemischen Reaktionen, wie Salzbildungen, Neutralisierung von Säuren und Basen usw. ständig statt. Aber was dem chemischen Geschehen im Organismus seinen eigentümlichen Stempel aufdrückt, ist das Dazwischentreten, ja man kann wohl sagen, das dominierende Auftreten einer besonderen Art von Reaktionen, die zwar auch in der unbelebten Welt durchaus nicht ohne Analogien sind, aber doch nirgends so hervortreten wie gerade in dem biologischen Geschehen. Es ist dies die Katalyse, die im Organismus bedingt wird durch Katalysatoren biologischer Provenienz, durch jene Fermente, die nur von lebenden Zellen gebildet werden, und deren Wirkung somit für den Chemismus der lebenden Substanz so bezeichnend ist. Über das Wesen der Katalyse und der Fermente selbst ist auf S. 207 das Notwendige mit-

geteilt worden. Hier sei nur rekapituliert, wodurch denn das Wirken der Fermente für die biologischen Vorgänge so wichtig ist.

Das höhere Tier nimmt keine andere Energie auf als chemische. Alle seine Energieaufwendungen müssen auf Kosten chemischer Energie bestritten werden. Alle jene Vorgänge, die in der lebenden Substanz vor sich gehen, streben also in ihrer Gesamtheit dahin, daß sich die freie Energie des Systemes vermindert. Es sind also in ihrer Gesamtheit Vorgänge, wie sie spontan eintreten können. Dagegen spricht nicht, daß in dieser großen Summe von Einzelvorgängen sich auch stets solche finden, die in umgekehrter Richtung verlaufen, synthetische und reduktive Vorgänge, bei denen Energie gebunden wird. Es sind dies die sogenannten gekoppelten Reaktionen, bei denen das Eintreten der energie-bindenden Phase untrennbar verknüpft ist mit dem Eintreten der anderen energie-liefernden Phase, so daß die eine Reaktion die Energie liefert, mit deren Hilfe die andere vollzogen wird. Solche gekoppelten Reaktionen spielen zweifellos bei den Vorgängen in der lebenden Substanz eine sehr große Rolle, und ihre Bedeutung scheint nach den neueren Forschungen noch immer zu wachsen. Wir haben ja auch schon an mehreren Stellen, so z. B. S. 244 auf ihre Bedeutung hingewiesen. Aber diese synthetischen und reduktiven Prozesse sind eben, wie gesagt, immer nur Teilphasen; das Gesamtresultat wird dadurch nicht geändert, daß das chemische Geschehen in der lebenden Substanz in seiner Gesamtheit immer damit verbunden ist, daß spontane Prozesse vor sich gehen, daß die freie Energie des Systems sich vermindert. Spontane Prozesse aber können durch Fermente katalysiert, d. h. beschleunigt werden, und darin beruht die Bedeutung der Fermente für das biologische Geschehen.

Die Fermente haben also nicht etwa die Bedeutung, irgendwelche neue Energien in das System der lebenden Substanz hineinzutragen, sondern sie haben nur die für den Ablauf der Lebensvorgänge so wichtige Bedeutung, die Geschwindigkeit dieser an sich bereits eintretenden Vorgänge so erheblich zu steigern, daß nunmehr der Umfang der ein-

tretenden Reaktion für die Lebensvorgänge ausreicht. Es kommt ja für die lebende Substanz nicht darauf an, daß irgendeine Reaktion, wie z. B. die Spaltung eines Eiweißmoleküls, sich überhaupt vollzieht, sondern ihre Ökonomie verlangt es durchaus, daß sich diese Spaltung in einer ziemlich kurz bemessenen Frist vollzieht; ihre Ökonomie verlangt also eine ziemlich erhebliche Reaktionsgeschwindigkeit, und diese zu erzielen ist eben die Aufgabe der Katalyse und ihrer Werkzeuge, der Fermente. Nicht also etwa in einer qualitativen Änderung der chemischen Lebensvorgänge liegt die Bedeutung der Fermente für den Stoffwechsel, sondern nur darin, zu bewirken, daß die notwendigen chemischen Vorgänge sich mit einer solchen Intensität vollziehen können, daß eben die Ökonomie des Ganzen nicht leidet. Und aus diesem Grunde sind die Fermente als die wichtigsten Mittel für den chemischen Abbau in der lebenden Substanz zu betrachten.

Freilich hat unser Wissen über die Bedeutung der Fermente für den Stoffwechsel noch recht enge Grenzen. Nur in einem sehr beschränkten Teil der Vorgänge können wir mit Sicherheit die Fermente nachweisen, die bei ihnen intervenieren; in einem sehr viel größeren Teil müssen wir uns mit Hypothesen behelfen, die vorläufig mehr oder minder gut oder schlecht gestützt sind, wie dies z. B. für den Abbau der Aminosäuren (S. 182) und vor allen Dingen für den Abbau der Zucker (S. 86) gilt. In anderen Fällen aber haben wir überhaupt noch nicht den geringsten Hinweis, ob und wieweit Fermente bei bestimmten Prozessen mitwirken. Vor allen Dingen gelten diese großen Bedenken in all den Fällen, wo es sich nicht um abbauende, sondern um synthetische Vorgänge handelt. Synthetische Vorgänge einfachster Art treten bei den Entgiftungsreaktionen, so bei der Harnstoffbildung, der Neubildung von Glykokoll aus Essigsäure und der Bildung der gepaarten Schwefelsäuren auf; kompliziertere Vorgänge finden wir bei der Depotbildung, also der Kondensierung der einzelnen Kohlehydratmoleküle zum Glykogen, und bei der Synthese der Reservefette aus Fettsäure und Glyzerin, sowie bei der Bildung von Reservefetten aus Kohlehydraten. Die kompliziertesten synthetischen Vorgänge aber haben wir überall dort zu verzeichnen, wo es sich um die Assimilation neuer lebender Substanz handelt, insbesondere also um die Neubildung von lebendem Eiweiß aus den abgebauten Aminosäuren. Bei all diesen Prozessen haben wir bislang noch nicht die geringste Vorstellung von der etwaigen Bedeutung von Fermenten. Es ist nur in einem gewissen Sinne wahrscheinlich, daß es sich bei allen diesen synthetischen und reduktiven Vorgängen um gekoppelte Reaktionen handeln wird. Diese haben mit der Katalyse insofern eine gewisse Ähnlichkeit, als auch hier die Beschleunigung einer Reaktion vorgenommen wird, nur ist hier nicht eine einzelne Substanz der veranlassende Faktor der Beschleunigung, sondern eine eintretende

in anderem Sinne verlaufende Reaktion, wie bereits oben erwähnt. Daß also diese Synthesen unter dem Bilde gekoppelter Reaktionen verlaufen, ist sehr wahrscheinlich; ob nun aber es wiederum Fermente gibt, welche diese gekoppelten Reaktionen ihrerseits katalysieren, ist ein Problem, das noch nicht einmal ernsthaft zur Diskussion gestellt worden ist. Wir müssen ehrlich zugestehen, daß wir über die etwaige Bedeutung von Fermenten bei allen Prozessen der Assimilation und der Synthese im tierischen Organismus überhaupt keine Vorstellung haben.

Gekoppelte Reaktionen treten aber auch sonst vielfach im Stoffwechsel auf, auch dann, wo nicht gerade synthetische oder assimilatorische Vorgänge im Vordergrunde des Interesses stehen; sie schieben sich anscheinend auch in vielen Phasen des Abbaues zwischen die anderen Vorgänge dazwischen. So wäre denn auch, abgesehen von den Synthesen, die Frage sehr interessant, ob denn überhaupt gekoppelte Reaktionen ihrerseits noch wieder durch Fermente katalysiert werden können. Auch diese Frage ist noch nicht spruchreif. Theoretisch wäre es schon möglich, daß zunächst die eine Phase einer solchen gekoppelten Reaktion, nämlich die mit Freisetzung von Energie verlaufende, durch ein Ferment katalysiert würde, und daß dann in zweiter Linie durch die Reaktionskoppelung auch andere entgegengesetzt verlaufende Reaktionen beschleunigt würden. Experimentell weiß man darüber bisher noch wenig; es scheint indessen doch zum mindesten ein Ferment zu geben, daß eine sehr wichtige gekoppelte Reaktion katalysiert, nämlich die *Cannizzaro*sche Reaktion, die, wenn nicht alle Zeichen trügen, beim Stoffwechsel der Zucker eine entscheidende Rolle spielt (vgl. S. 244).

Im großen und ganzen ist also die Frage, welche Bedeutung das Mittel der Katalyse im Stoffwechsel besitzt, bisher nur in großen Zügen, nicht aber in allen Einzelheiten zu beantworten. Nur dort treten Fermente in zweifelloser Wirkung auf, wo es sich um Vorgänge handelt, die in chemischer Beziehung den Abbauprozessen im Darmkanal vergleichbar sind, also um Prozesse einfachen hydrolytischen Abbaues, wie sie auch im Stoffwechsel an den meisten Nähr- und Körperstoffen zuerst vorgenommen werden, bevor die Umwandlungen in die entscheidende zweite Phase, den oxydativen Abbau eintreten. Inwieweit aber bei diesen wichtigsten Prozessen Stoffwechselfermente mitwirken, ist noch in vielen Punkten unklar, so insbesondere bei der Desaminierung der Aminosäuren (S. 181) und beim Stoffwechsel der

Zucker (S. 86). Ziemlich lückenlos aufgeklärt ist ihre Bedeutung nur in einem einzigen Falle, nämlich bei der sukzessiven Umwandlung der Nukleinsäuren bis zu ihrer schließlichen Umwandlung in Harnsäure resp. Allantoin, wie dies auf S. 135 geschildert worden ist. Die Frage nach den Mitteln des intermediären Stoffwechsels ist also noch nicht genügend zu beantworten: wir wissen wohl, daß neben einfachsten chemischen Reaktionen und physikalisch-chemischen Umsetzungen noch zwei Spezialtypen von Vorgängen, nämlich die Fermentwirkungen und die gekoppelten Reaktionen eine große Rolle spielen, aber es ist noch nicht in allen Fällen möglich, ihre Bedeutung experimentell zu belegen.

Nicht viel besser steht es, wenn wir nunmehr zu der letzten und wichtigsten der drei Grundfragen des chemischen Stoffwechsels übergehen, nämlich nach den Wegen, welche die Nährstoffe zu beschreiten haben, ehe sie zu lebender Substanz oder zu Depots aufgebaut sind, oder mit den abgebauten Körperstoffen zusammen als die sogenannten Stoffwechsel-Endprodukte den Körper verlassen. Auch hier können wir nur im großen skizzieren. Vom Aufbau wissen wir chemisch noch äußerst wenig. Wir wissen zwar, daß der Organismus die synthetische Kondensation von Kohlehydraten, Fetten und Proteinen vornimmt, und so dürfen wir wohl die einfache Aneinanderkuppelung der betr. Bausteine voraussetzen. Aber schon die Synthese der Bausteine selbst bietet chemisch ungelöste Fragen: die Synthese von Aminosäuren aus N-freien Resten, die Synthese der Fettsäuren aus Zuckern sind ungeklärt, ebenso auch der Weg der Entstehung der Blutfarbstoffe, der Cholesterine, der Phosphatide, der Nukleine, sowie anderer Stoffe, für die eine Synthese nötig ist, wie die Lactose der Milch. Etwas besser steht es mit den Vorgängen beim Abbau. Die Einzelheiten fehlen aber auch hier vielfach noch oder sind zum mindesten bisher hypothetisch. Wir können nur folgendes sagen: Zunächst werden alle Nähr- oder Körperstoffe, soweit sie noch komplexer Natur sind, d. h. aus mehreren aneinandergekitteten Bausteinen bestehen, durch einfache

hydrolytische Prozesse in diese einfachsten Baustoffe zerschlagen. Erst dann beginnen die eigentlichen spezifischen Umsetzungsvorgänge, bei denen dann sehr bald unter Zutritt des atmosphärischen Sauerstoffes oxydative Prozesse sich einstellen. Diese führen dann schließlich in letzter Linie dahin, daß wenigstens der stickstoffreie Anteil der abgebauten Stoffe bis zu Kohlensäure und Wasser vollständig oxydiert wird. An dem Stickstoffanteil treten kompliziertere Umwandlungen ein, die bei den Eiweißkörpern schließlich zum Harnstoff und wahrscheinlich unter gewissen Bedingungen zum Kreatin, bei den Nukleinen schließlich zu Harnsäure resp. zu Allantoin führen. Die Einzelheiten dieser Wege sind aber in vielen Fällen noch unklar.

Bei den einfachen hydrolytischen Spaltungsvorgängen ohne Zutritt atmosphärischen Sauerstoffes liegen die Verhältnisse außerordentlich einfach. Es handelt sich im großen und ganzen stets um genau dieselben Vorgänge, wie sie an den Nahrungsmitteln im Darmkanal sich abspielen. Man kann also mit gewisser Einschränkung sagen, daß diese hydrolytischen Prozesse im Stoffwechsel an den zugeführten Nährstoffen überhaupt nicht mehr vorgenommen zu werden brauchen, sondern daß sie nur da eintreten, wo es sich darum handelt, sei es die Reserven an Fett oder Glykogen zu mobilisieren, sei es lebende Substanz zum Abbau vorzubereiten. Soll also ein Glykogendepot oder ein Fettdepot mobilisiert werden, so handelt es sich darum, unter dem Einfluß ganz ähnlicher Fermente, wie sie im Darmkanal vorhanden sind, das Glykogen in Glukosemoleküle, die Fette in Glyzerin und Fettsäuren aufzuspalten; soll ein Eiweißmolekül von der Zelle zum Abbau vorbereitet werden, so tritt zunächst unter dem Einfluß der Proteasen der Zelle eine Spaltung bis in die einfachen Aminosäuren ein. Endlich treten hydrolytische Vorgänge auch an den Zellkernsubstanzen, den Nukleinsäuren ein, die unter dem Einfluß spezifischer Zellfermente, die allerdings im Darm nicht vorkommen, ebenfalls in ihre einfacheren Bausteine, nämlich in Phosphorsäure, Zucker und die Purinbasen zerspalten werden.

An diesen, durch Hydrolyse entstandenen einfachsten Spaltprodukten der Körpersubstanz und ebenso an den vom Darm her resorbierten und in die Zelle eingedrungenen Nährstoffen treten nun weitere Veränderungen ein. Es scheint je nach der Lage der Dinge verschieden zu sein, ob bereits in den ersten Phasen dieses Abbaues der atmosphärische Sauerstoff eine Rolle spielt, oder ob zunächst ohne Benutzung freien Sauerstoffes ein anderer Typus von Reaktionen zur Auflockerung der großen Moleküle angewendet wird, der, wie es scheint, im Stoffwechsel eine sehr große Wichtigkeit besitzt. Das Grundlegende an diesen Reaktionen ist, daß ein Molekül Wasser gespalten wird, und zwar in der Weise, daß sich der Sauerstoff dieses Moleküls an ein sauerstoffhungriges chemisches Substrat begibt und es oxydiert, während der gleichzeitig frei werdende Wasserstoff an eine andere Substanz herangeht und diese reduziert. Man bezeichnet die Gruppen, die je nachdem den Sauerstoff oder Wasserstoff aufnehmen, als die Acceptoren dieser Stoffe. Es ist ersichtlich, daß diese Reaktion ein Typus der gekoppelten Reaktionen ist; und es ist wahrscheinlich, daß diese Reaktionen im Stoffwechsel durch spezifische Fermente, die man als Oxydoredukasen bezeichnet hat, katalysiert werden. Davon abgesehen, ist jedenfalls dieser Typus von Reaktionen, den ich als hydroklastische Reaktionen bezeichnet habe, anscheinend im Stoffwechsel, z. B. bei der primären Umsetzung der Zucker sehr wichtig.*) In anderen Fällen, wie z. B. bei dem beginnenden Abbau der Aminosäuren, scheint der atmosphärische Sauerstoff sofort in Funktion zu treten. Unter allen Umständen treten aber in den späteren Phasen des Abbaues nunmehr Prozesse der wirklichen Oxydation auf, wie dies denn ja auch zur Erreichung des Endzieles, der schließlichen vollkommenen Oxydation, eine zwingende Notwendigkeit ist.

---

*) In dem Falle, daß die Oxydoreduktion nach dem Schema *Wielands* (S. 241) verläuft, ändert sich nur der chemische Ablauf, nicht die biologische Bedeutung dieser Reaktion.

Indessen liegen hier die Verhältnisse anscheinend sehr viel komplizierter, als man früher anzunehmen geneigt war. Es gewinnt immer mehr den Anschein, als ob in all den wichtigen Fäll n des totalen Abbaues der Nährstoffmoleküle, ob es sich um Kohlehydrate, Fette oder die stickstoffrei gemachten Reste der Aminosäuren handelt, der Vorgang wohl niemals so verläuft, daß der Sauerstoff direkt an das Kerngerüst der Substanz herangeht und es sozusagen wie in e ner Kerzenflamme verbrennt. Es handelt sich wohl in allen Fällen um außerordentlich verwickelte Vorgänge der sogenannten langsamen Oxydation. Wir dürfen mit Sicherheit annehmen, daß der oxydative Abbau ganz allmählich über eine große Zahl von Stufen hinweg erfolgt. Unter Ausbildung von hydroklastischen Reaktionen, unter Hin- und Herschiebung der Elemente des Wassers treten immer erneute Auflockerungen und Verschiebungen in der Substanz der abzubauenden Stoffe auf, bis irgendwo der Sauerstoff eine besonders geeignete Handhabe findet, um einen Teil des Moleküls völlig zu oxydieren und abzuscheiden. Es ist in neuerer Zeit zunächst für die Kohlehydrate von *Palladin* die durch *Neubergs* Befunde bei der Hefegärung gut gestützte Hypothese ausgesprochen worden, daß das markanteste Produkt der langsamen Oxydation, nämlich die Kohlensäure, überhaupt nicht durch direkte Oxydation von Kohlenstoff mittels atmosphärischen Sauerstoffes entsteht, sondern daß sie zunächst ausschließlich das Produkt solcher intramolekularer Verschiebungen infolge gekoppelter Reaktionen ist, bei denen Karboxylgruppen, -COOH, entstehen, die dann durch spezifische Fermente, die Karboxylasen (S. 248), einfach katalytisch abgespalten werden. Wenn aber der eine Teil des Moleküls sich durch intramolekulare Verschiebungen bis zur Kohlensäure oxydiert, so muß dem entsprechend der andere Teil des Moleküls an Wasserstoff angereichert werden; und so geht die *Palladin*sche Hypothese dahin, daß die eigentlichen Oxydationen mit Hilfe des atmosphärischen Sauerstoffes nur dahin zielen, den Acceptoren für Wasserstoff (s. o.) den überschüssigen Wasserstoff wieder zu entziehen und zu Wasser zu verbrennen. Nach seiner Anschauung soll also, summarisch ausgedrückt, die ganze Kohlensäure katalytisch, ohne Mitwirkung des atmosphärischen Sauerstoffes nur auf Kosten des Wassers entstehen, und die eigentliche Oxydation dazu dienen, den dem Wasser entzogenen Wasserstoff durch Vermittlung des atmosphärischen Sauerstoffes wieder zu Wasser zu verbrennen. Dieser letztere Vorgang soll gebunden sein an die Mitwirkung der spezifischen oxydierenden Fermente der Zellen, der Oxydasen; und es ist schon aus dem Grunde diese Hypothese nicht von der Hand zu weisen, weil tatsächlich die experimentell nachweisbaren oxydierenden Fermente niemals etwas anderes tun, als Körpern, die reichlich Wasserstoff enthalten, einen Teil dieses Wasserstoffes zu entziehen und ihn zu Wasser zu verbrennen,

während sie niemals Kohlenstoffgerüste zu Kohlensäure verbrennen. Natürlich ist diese Annahme *Palladins* bisher nichts anderes als eine Arbeitshypothese. Aber sie gewährt einen sehr instruktiven Einblick in die komplizierten Umwege, welche die chemischen Stoffe gehen müssen, ehe sie endlich als stabile Endprodukte den Körper verlassen können. Solche Umwege sind auch, wie es scheint, häufig aus anderen Gründen von Nöten. Es bilden sich bei dem Abbau der Körperstoffe mitunter Substanzen, die an sich von den oxydierenden Kräften des Körpers nicht mehr angegriffen werden können. Eine solche Substanz ist z. B. die Essigsäure (S. 11). Es hat den Anschein, als ob der Abbau der Essigsäure überhaupt nur dadurch wieder in Gang kommt, daß sie zunächst (vermutlich doch wieder in einer gekoppelten Reaktion) synthetisch zu Acetessigsäure umgewandelt, diese zu β-Oxybuttersäure redu iert wird, und diese dann endlich wieder weiter verändert werden kann.

Diese Betrachtungen gelten für den oxydativen Abbau aller Substanzen im allgemeinen. Das wenige, was wir über die Wege wissen, welche die einzelnen Gruppen von Nähr- oder Körperstoffen beim Abbau gehen, ist im ersten Hauptteil bei den Substanzen erwähnt. Hier sei nur noch ganz kurz das Gesamtergebnis rekapituliert:

Ein sicheres experimentelles Wissen haben wir nur über den Abbau der Nukleinsäuren: hier können wir die einzelnen Etappen des Weges in Form chemisch bekannter Stoffe wiederfinden. Nach erfolgter kompletter hydrolytischer Spaltung, die sich zum mindesten auf die Freisetzung der Phosphorsäure erstreckt, vielfach aber auch noch die Glykosidbindung zwischen dem Zucker und den Purinbasen löst, treten nunmehr an den Purinen weitere Veränderungen auf, die zunächst in einer Desaminierung bestehen, in der Weise, daß aus Adenin Hypoxanthin, aus Guanin Xanthin entsteht. Beide, Hypoxanthin sowohl wie Xanthin, werden nunmehr durch ein oxydierendes Ferment unter Zutritt atmosphärischen Sauerstoffes in Harnsäure übergeführt, die bei einigen Tieren, z. B. auch beim Menschen anscheinend das Stoffwechsel-Endprodukt darstellt. Bei anderen Tieren, wie dem Pferde, tritt noch eine weitere Oxydation zu Allantoin ein, das nunmehr als Stoffwechsel-Endprodukt im Harn erscheint. (Näheres S. 135.) Über das Schicksal der Pyrimidine wissen wir nichts.

Viel unsicherer liegen schon die Verhältnisse bei den **Zuckern.** Hier wissen wir nur das eine sicher, daß unter bestimmten Bedingungen, zu denen vor allen Dingen die Abwesenheit atmosphärischen Sauerstoffes gehört, ein relativ einfacher Weg zur Milchsäure führt. Ueber den eigentlichen oxydativen Abbau der Zucker können wir uns überhaupt nur dann ein vorläufiges Bild machen, wenn wir die durchaus noch nicht gesicherte Hilfshypothese heranziehen, daß zum mindesten die ersten Phasen dieses Prozesses vergleichbar sind mit den Vorgängen bei der Hefegärung,*) über die wir bessere Kenntnisse besitzen. Diese Analogie würde sich so weit erstrecken, daß eben in den ersten Phasen dieselben oder ähnliche labile Zwischenprodukte entstehen wie dort; daß aber von da an eben der Weg dadurch ein anderer wird, daß bei der Hefe oxydierende Agentien und der atmosphärische Sauerstoff nicht eingreifen, während in der tierischen Zelle an den labilen Zwischenprodukten Oxydationen energischer Art einsetzen. Dies würde erklären, daß bei der Hefegärung, die ja gänzlich ohne Verbrauch von atmosphärischem Sauerstoff verlaufen kann, die Kohlensäure im oben angedeuteten Sinne *Palladins* rein auf hydroklastischem Wege entsteht, während der dadurch freigesetzte Wasserstoff dazu benutzt wird, um die Zwischenprodukte zu Alkohol zu reduzieren.

Der Weg für die Zucker würde sich also in großen Zügen so gestalten, daß sowohl bei der Hefegärung wie in der tierischen Zelle zunächst ohne Verbrauch atmosphärischen Sauerstoffes durch Verschiebung der Elemente des Wassers in hydroklastischen Reaktionen jene labilen Zwischenprodukte entstehen, als deren wichtigstes man wohl die Brenztraubensäure anzusehen hat (vgl. S. 71). Die Wege können vielleicht noch weiter zusammengehen, indem auch in der tierischen Zelle noch weiterhin solche Verschiebungen erfolgen, und weitere Zwischenprodukte entstehen; jedenfalls aber tritt bei irgendeiner Phase dieser komplizierten Prozesse nunmehr der charakteristische Unterschied auf, daß der atmosphärische Sauerstoff eingreift, und so schließlich eine definitive Oxy-

---

*) Diese Ansicht wird dadurch gestützt, daß *Meyerhof* kürzlich im Muskel ein Koferment für die Hefegärung gefunden hat, das auch die Atmung des Muskels energisch aktiviert.

dation herbeiführt. Im einzelnen wissen wir über diesen Weg der Zuckerverbrennung in der tierischen Zelle noch garnichts. Es könnte sein, daß aus den labilen Zwischenprodukten sich zunächst die Milchsäure, die wir ja so häufig im tierischen Stoffwechsel nachweisen können, unter allen Umständen bildet, und dann ihrerseits erst verbrannt wird. Es könnte fernerhin auch der Fall sein, daß Alkohol als wirkliches Zwischenprodukt durch den Stoffwechsel gebildet und sofort weiter oxydiert wird, denn beide, Milchsäure wie Alkohol, werden von der tierischen Zelle mit Leichtigkeit verbrannt. Es kann aber auch genau so gut sein, daß irgendein anderes auf dem Wege liegendes Produkt vom Sauerstoff ergriffen und verbrannt wird, und es kann schließlich auch noch, und das ist nicht das unwahrscheinlichste, sich so verhalten, daß die verschiedenartigsten solcher Prozesse nebeneinander verlaufen und es gar nicht ausgemacht ist, daß immer gerade ein ganz bestimmter Stoff als Zwischenprodukt auf diesem komplizierten Wege liegt.

Bei den **Eiweißkörpern** wissen wir etwas Definitives überhaupt nur über den allerersten Akt. Soweit die Aminosäuren nicht, so wie sie sind, wieder zu synthetischem oder assimilatorischem Aufbau benutzt werden, soweit sie vielmehr weiter abgebaut werden sollen, wird ihnen im Körper zunächst ihre Stickstoffgruppe in dem Prozesse der Desaminierung entzogen, die dann, in Harnstoff umgewandelt, den Körper verläßt.

Wie bereits S. 181 ausgeführt, handelt es sich hier aber nicht oder wenigstens in der Mehrzahl der Fälle nicht um eine einfache hydrolytische Desaminierung, d. h. Ersatz der NH_2-Gruppe durch OH, sondern es tritt vielmehr schon in dieser ersten Phase eine geringfügige Oxydation ein, indem sich (vielleicht über Ketoaldehyde) Ketosäuren bilden. Diese Stoffe sind nun in ihrem ganzen Gruppenbau sehr ähnlich den labilen Zwischenprodukten, wie sie beim Zuckerumsatz entstehen, und so ist es denn durchaus nicht unwahrscheinlich, daß hier beim weiteren Abbau dieselben komplizierten Verschiebungen von Elementen des Wassers, dieselben katalytischen Abspaltungen der Karboxylgruppe usw. auftreten, wie bei den einfachen Zuckern, nur daß hier die Vorgänge wegen der größeren Länge der Kohlenstoffketten wohl noch viel komplizierter sind und noch sehr viel mehr einzelne Zwischenglieder auf dem Wege zwischen den Aminosäuren und ihren Endprodukten, nämlich Kohlensäure und Wasser, liegen. Jedenfalls scheint eine Etappe auf diesem Wege die Acetessigsäure zu sein (S. 19).

Der Abbau der Benzolderivate (Tyrosin, Phenylalanin) verläuft wohl jedenfalls z. T. über Homogentisinsäure

(S. 94); wie die heterocyclischen Kerne (Prolin, Tryptophan, Histidin) abgebaut werden, wissen wir nicht.

Über das Schicksal schließlich der langen Kohlenstoffketten, wie sie in den höheren **Fettsäuren**, den Hauptbestandteilen der Fette enthalten sind, wissen wir zunächst noch gar nichts, wenigstens soweit direkte chemische Untersuchungen reichen. Man hat indessen durch Beobachtungen an überlebenden Organen mit solchen Substanzen, die den Fettsäureketten einigermaßen ähnlich sind, darüber gewisse Anhaltspunkte bekommen, an welchen Stellen die Oxydation dieser langen Ketten einsetzt (vgl. S. 40).

Es sind bei der Oxydation der Fettsäuren zwei Möglichkeiten von vornherein vorhanden, die beide vielleicht im Stoffwechsel eintreten: einerseits könnte es sich darum handeln, daß ein bestimmtes Kohlenstoffatom zunächst durch Oxydation angegriffen wird, daß hier Kohlensäure abgespalten und dadurch die Kette verkürzt wird, worauf dann derselbe Prozeß sich wiederholen könnte. Darauf eben deuten die Versuche mit überlebenden Organen. Es könnte aber auch in anderen Fällen eine gleichzeitige Oxydation an mehreren Kohlenstoffatomen dieser langen Ketten eintreten, so daß Körper entstehen würden, die mit den Zuckern eine große strukturelle Ähnlichkeit besitzen. Daß diese Möglichkeit vorhanden ist, ergibt sich aus rein physiologischen Erwägungen, die für die Möglichkeit sprechen, daß unter gewissen Bedingungen die Fette im Organismus in Zucker übergeführt werden können. Chemisch ist über diesen Vorgang noch nicht das geringste bekannt. Endlich sprechen wiederum physiologische Erwägungen dafür, daß auf dem Wege des oxydativen Abbaues der Fettsäuren die sogenannten Acetonkörper liegen (S. 19, 40). Man kann wohl annehmen, daß das eigentlich primäre Oxydationsprodukt Acetessigsäure ist, und daß aus ihr erst wieder sekundär durch Reduktion β-Oxybuttersäure oder durch Abspaltung der Kohlensäuregruppe Aceton entsteht. Auch über diesen Vorgang ist chemisch noch nichts bekannt, ebensowenig darüber, wie denn die Acetessigsäure ihrerseits im Stoffwechsel weiter verändert wird.

Neben diesen wichtigsten Prozessen, die schließlich auf den verschiedensten komplizierten Wegen zu einem totalen Abbau der Körperstoffe führen, gibt es nun allerlei durchaus nicht unwichtige Nebenwege, die zwar in vielen Fällen nur einen Aufschub der definitiven Oxydation bedeuten, in anderen Fällen aber dahin führen, daß nicht völlig oxydierte Produkte den Körper

verlassen. Solche Nebenwege treten besonders dann scharf hervor, wenn es sich um Störungen im Stoffwechsel handelt; es ist aber damit durchaus nicht gesagt, daß solche Prozesse nicht auch ganz normal im Körper vor sich gehen, so daß wir sie nur deswegen nicht erkennen können, weil wir die Produkte dieser Nebenwege nicht fassen können, indem sie im normalen Stoffwechsel weiter verbrannt werden. Ein solcher Fall ist z. B. das Auftreten der Homogentisinsäure (S. 94), sowie der Glykuronsäure im Harn (S. 80). Andere Nebenwege sind aber durchaus normal und auch in normalen Verhältnissen faßbar. So entgeht ein Teil der Aminosäuren regelmäßig der Desaminierung, wie z. B. das Cystin, das mindestens zum großen Teile in Taurin umgewandelt in der Galle auftritt (S. 27). Ein solcher Nebenweg ist ferner anscheinend die Entstehung des Kreatins aus Eiweißstoffen, wenn auch dessen Wesen und Bedeutung noch ziemlich unklar ist (S. 30). Endlich sind wichtig die spezifischen Regulationsstoffe der einzelnen Organe, die sogenannten Hormone, deren Entstehung wir zum Teil ebenfalls auf die Proteine zurückführen müssen, sowie endlich die Blut- und Gallenfarbstoffe. Andere, weniger wichtige Dinge sind im chemischen Teile erwähnt, und wir wollen darauf nicht weiter eingehen.

Endlich sei noch ein kurzer Blick auf die merkwürdigen synthetischen Fähigkeiten des Organismus geworfen, die sich in den verschiedenartigsten Kuppelungsreaktionen ausdrücken. Diese treten besonders dann ans Licht, wenn es sich um die Probleme der Entgiftung handelt. Der wichtigste synthetische Vorgang ist die Entgiftung des Ammoniaks durch Synthese zu Harnstoff oder, wie bei den Vögeln und Reptilien, zu Harnsäure. Jedenfalls werden zu diesen Synthesen Kohlensäuregruppen benutzt, wenn auch der chemische Mechanismus des Vorganges in beiden Fällen noch recht unklar ist. Ferner sind bekannt die zahlreichen Kuppelungen basischer Stoffe an Schwefelsäure oder an Glykuronsäure, während saure Giftstoffe vorwiegend sich an Glykokoll binden. Auf diese Weise entstehen die gepaarten Säuren des Harns (S. 95), sowie die Hippursäure (S. 21), Phenylacetylglutamin (S. 24), und ähnliche Substanzen. Daß der Körper auch über die Fähigkeit verfügt, Essigsäuregruppen in bestimmte Körper einzuführen, sie, wie man sagt, zu acetylieren, ist neuerdings

festgestellt worden. Z. B. scheidet ein Kaninchen nach Zufuhr von Essigsäure, Acetessigsäure und Brenztraubensäure p-Acetylaminobenzoesäure aus. Auf einer solchen Kuppelung von Essigsäure an Ammoniak beruht auch höchstwahrscheinlich die zweifellos festgestellte Neubildung von Glykokoll (S. 22). Ob auch andere biologisch wichtige Aminosäuren, auf analogem Wege synthetisch entstehen können, ist unsicher. Endlich ist noch eine höchst merkwürdige Erscheinung, daß bestimmte Giftstoffe dadurch unschädlich gemacht und entgiftet werden, daß sie überall da, wo es möglich ist, mit Methylgruppen besetzt werden. Dieser Vorgang, der besonders in der Pflanze häufig beobachtet wird, wo auf diesem Wege z. B. die sogenannten Betaine entstehen, findet also auch im tierischen Körper seine Analogie. Eine große Reihe weniger wichtiger solcher Nebenreaktionen, die auch zum großen Teil chemisch noch gänzlich unaufgeklärt sind, können hier nicht weiter erwähnt werden.

II. Physiologie des Stoffwechsels.

1. Methodik der Stoffwechselforschung.

a) **Bestimmung der Aufnahme.** Diese vollzieht sich bei fester resp. flüssiger Nahrung in der Art, daß man sie vor der Verzehrung auf Menge und Bestandteile analysiert. Für die Eiweißanteile genügt dabei meist, wie wir gleich sehen werden, der Stickstoffgehalt. Von der so dargereichten Nahrung zieht man dann die entsprechenden Werte ab, die in der derselben Zeit zukommenden Kotmenge*) enthalten sind, und setzt den so erhaltenen Wert als den Aufnahmewert ein. Um den gasförmigen Nährstoff, den Sauerstoff, zu bestimmen, gibt es zwei im Prinzip ähnliche, in der Ausführung verschiedene Methoden, die übrigens stets gleich die Produktion an Kohlendioxyd mitmessen (s. u.).

Entweder nämlich bringt man das Versuchsobjekt in einen von der Außenwelt luftdicht abgeschlossenen Kasten, in dem ein Luftstrom zirkuliert, der den Kasten gleichzeitig ventiliert und die CO_2 durch ein Gefäß mit Kali oder dergl. führt, so daß sie absorbiert wird und bestimmt werden kann.

---

*) Daß dies theoretisch falsch, und nur eine praktisch zulässige Übereinkunft darstellt, werden wir im Kap. Verdauung sehen.

Ferner tritt aus einem Gefäß Sauerstoff als Ersatz für den verbrauchten ein, der direkt gemessen werden kann. Durch Analyse der Luft im Kasten vor und nach dem Versuch kann man den gesamten Verbrauch an O_2 und die gesamte Produktion an CO_2 messen*). Die zweite Methode der „kurzen" Versuche (*Zuntz*) verzichtet auf den großen Apparat. Sie läßt das Versuchsobjekt durch eine Gasuhr ausatmen und bestimmt dadurch den Umfang der Atmung während einer bestimmten Zeit. Von dieser Luft wird eine Durchschnittsprobe entnommen und auf Sauerstoff und CO_2 analysiert. Da man die eingeatmete frische Luft in bezug auf diesen Gehalt genau kennt, so kann man aus der Abnahme des Prozentgehaltes an O_2 und der Zunahme an CO_2 durch einfache Umrechnung auf die gesamte geatmete Menge feststellen, wie groß der faktische Verbrauch an O_2 und die Produktion an CO_2 in der Versuchszeit gewesen ist.

So bestimmt man also, um nur die wichtigsten Nährstoffe zu erwähnen, Fett, Kohlehydrat, Eiweiß (durch den N) und Sauerstoff.

b) **Bestimmung der Ausgaben.** Um diese zu messen, müssen wir zuvor wissen, in welcher definitiven Form die Nährstoffe den Körper verlassen. Für unsere aphoristische Orientierung genügt dafür folgendes: Die stickstoffreien Nährstoffe, Kohlehydrate und Fette (eventuell auch Milchsäure, Alkohol usw.), gehen völlig in Kohlendioxyd und Wasser über. Die Eiweißkörper geben ihren gesamten Stickstoff**) in Form von Harnstoff und anderen Komplexen in den Harn (und eventl. den Schweiß) ab, der N-freie Rest geht ebenfalls in CO_2 und Wasser über. Demzufolge sucht man also die Endprodukte der stickstoffreien Nährstoffe ausschließlich in der Ausatmungsluft,

---

*) Dies das Prinzip von *Regnault* und *Reiset*. Das andere, ähnliche, der Apparate nach *Pettenkofer* verzichtet auf einen völligen Abschluß des Atemraums von der Außenluft. Es wird ein gemessener Luftstrom durch den Kasten hindurchgedrückt. Von diesem werden genau bekannte Teilströme entnommen und ebenso wie die Kastenluft selbst auf Wasser und CO_2 analysiert. Sauerstoff wird nicht direkt bestimmt, was ein Nachteil des Verfahrens ist.

**) Gasförmiger Stickstoff entsteht dabei nicht, ebensowenig wird N im Stoffwechsel aus der Luft entnommen. Der molekulare Stickstoff ist völlig unbeteiligt an allen Umsetzungen. Dasselbe gilt vom Wasserstoff. (*C. Oppenheimer, Krogh.*)

die Endprodukte des Eiweiß dort und im Harn.*) Im Harn bestimmt man also den Stickstoff quantitativ und berechnet aus der gesamten Harnmenge den Totalwert an N. CO_2 bestimmt man wie oben angegeben in der Ausatmungsluft.

c) **Ausmittelung der Bilanz.** Während also alle stickstoffreien Nährstoffgruppen total in CO_2 und Wasser übergehen, ihr Anteil an diesen Ausscheidungen nicht ohne weiteres bestimmt werden kann, haben wir im Harnstickstoff im Verhältnis zum aufgenommenen Stickstoff der Nährstoffe einen Maßstab der Eiweißzersetzung im Tierkörper.

Man kann also zunächst die Eiweißbilanz aufstellen: p Gramm Eiweiß seien als Nährstoff (nach Abzug des Unverdauten) eingeführt, q Gramm ausgeführt. Ist q größer als p, so hat der Körper von seinem eigenen Eiweiß hergeben müssen, die Bilanz ist negativ; ist p größer als q, so ist Eiweiß als lebende Substanz angesetzt. Sind beide gleich groß, so ist der Ansatz gleich der Abnützung, es herrscht Stickstoffgleichgewicht und damit Eiweißgleichgewicht. Das ist die erste Feststellung. Die zweite richtet sich auf den Anteil des stickstofffrei gemachten Eiweißanteils an dem Gesamtumsatz der stickstoffreien Nährstoffe. Nimmt man an, daß eine solche Menge stickstoffreien Eiweißrestes verbrannt ist, wie der ausgeschiedenen Stickstoffmenge entspricht**), so kann man aus der N-Menge

---

*) Auf die Fehlerquellen dieser Bestimmungen kann ich bei dieser prinzipiellen Betrachtung nicht eingehen. Es sind im wesentlichen folgende: Die Atmung geschieht z. T. auch durch die Haut; im Harn bestimmt man nicht nur den aus Eiweiß stammenden Stickstoff, sondern daneben noch Harnsäure, Kreatinin usw. Außerdem sind die später zu erwähnenden Abgaben des Körpers (Haare, Schweiß usw.) bei den Ausgaben nicht berücksichtigt.

**) Diese Annahme ist, wie wir S. 183 gezeigt haben, bis zu einem gewissen Grade willkürlich. Wir können nur konstatieren, daß der N ausgeschieden wird, der den desaminierten Aminosäuren entspricht; wir können aber nicht ohne weiteres annehmen, daß gleichzeitig auch der Kohlenstoffkern derselben Aminosäuren verbrannt wird. Jedoch ist das für die allgemeinen Betrachtungen an dieser Stelle

und der mittleren Zusammensetzung der Körperproteine zunächst berechnen, wieviel Eiweiß umgesetzt worden ist, und daraus wieder, wieviel Sauerstoff diese Menge bei der physiologischen Oxydation verbraucht, wieviel CO_2 sie erzeugt haben muß*). Zieht man diese Größen von der gesamten gefundenen Menge an O_2 und CO_2 ab, so bleibt ein Rest übrig, der nun die Zahlen für den Umsatz an Fetten + Kohlehydraten zusammen liefert.

Um auch diese Verhältnisse aufzuklären, dient die Tatsache, daß Fette und Kohlehydrate wegen ihrer verschiedenen chemischen Zusammensetzung bei totaler Verbrennung Zahlen für Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureproduktion ergeben, die in verschiedenen Relationen stehen. Dies ergibt sich aus folgender grundlegend wichtigen Überlegung: Die Zucker haben die Formel $C_6H_{12}O_6$. Sie sollen total verbrennen. Da sehen wir

---

nicht sehr erheblich. Denn wenn die Aminosäuren nicht gleichzeitig verbrannt werden, so muß an ihrer Stelle soviel Fett und Kohlehydrat verbrannt werden, um den Umsatz zu decken, so daß zum mindesten für längere Perioden das Resultat dasselbe wird. Von solchen Bedenken, die in äußerst komplizierte Probleme hineinführen, müssen wir hier absehen.

*) Die wesentlichen Zahlen sind folgende: Um aus dem N das Protein zu berechnen, setzt man dessen N-Gehalt zu 16% an, multipliziert also mit 6,25. Dann ist zu bedenken, daß ein Grammatom = 12 g C 2 Atome O = 32 g Sauerstoff verbraucht und ein Mol. CO_2 = 44 g liefert; ein Grammatom H = 1, um zu Wasser zu werden, braucht ½ Atom O = 8 g. Dazu kommt noch die kleine Menge zur Oxydation des Schwefels im Eiweiß, und ein Abzug für den C und H der vom Eiweißkern unzerstört gebliebenen Harnbestandteile, vor allem Harnstoff. Man kann als Mittel annehmen, daß 100 g Eiweiß (Fleisch) 138 g oder 97 Liter O_2 verbrauchen, und 152 g oder 77 Liter CO_2 produzieren (1 g N entspricht dann 4,75 Liter CO_2 und 5,92 Liter O_2). Für 100 g Fett sind die Zahlen 290 g oder 200 Liter O_2 und 280 g oder 142 Liter CO_2; für Kohlehydrate (Stärke) je 83 Liter für beide, da hier O_2-Verbrauch und Kohlensäureproduktion im Volumen gleich sind. Wählt man den ausgeschiedenen Kohlenstoff als Maßstab, so kann man den C des verbrauchten Eiweiß annähernd berechnen, indem man den ausgeschiedenen N mit 3,28 multipliziert; denn das Eiweiß enthält 16% N, aber 52,5% C; es ist also x, der gesuchte Eiweißkohlenstoff = 52,5 : 16 = 3,28 · N.

denn, daß der Sauerstoff, der zur Verbrennung von 12 H nötig ist, in den 6 O bereits gedeckt ist:



$$6\,H_2 + 3\,O_2 = 6\,H_2O.$$

Es muß also nur noch für den Kohlenstoff der nötige O_2 herangeschafft werden. Wir haben also nur noch die Gleichung $6\,C + 6\,O_2 = 6\,CO_2$. Es kommt also der **gesamte** O_2, der zur Verbrennung nötig war, als CO_2 wieder zum Vorschein, beider Volume sind also gleich: ausgeschiedene CO_2 und verbrauchter O_2 stehen im Verhältnis von 1 miteinander. Dies Verhältnis, $\frac{CO_2}{O_2}$, das man den **respiratorischen Quotienten** (RQ) (*Pflüger*) nennt, ist also = 1.

Beim Fett und Eiweiß (auch Alkohol u. a.) liegt die Sache anders. Sie führen nicht genug Sauerstoff im Molekül, um ihre Wasserstoffatome damit allein zu verbrennen; sie nehmen also schon dafür einen Teil des O_2 in Anspruch. Es wird also eine Menge O_2 verbraucht, ohne CO_2 zu erzeugen: der O_2-Verbrauch ist also größer als die CO_2-Erzeugung: der RQ $\frac{CO_2}{O_2}$ wird also kleiner als 1, und zwar berechnet er sich für die Fette zu ca. 0,7, für die Proteine zu ca. 0,8.

Bestimmt man also den RQ derjenigen Mengen von O_2 und CO_2, die nach Abzug der auf Eiweiß fallenden Quoten dieser beiden Gase übrigbleiben, so erhält man bei Verbrauch von Mischungen von Fett und Kohlehydraten Werte, die zwischen 0,7 und 1 liegen, und zwar um so näher an 1, je größer der Anteil der Kohlehydrate ist. Aus diesen Werten kann man dann den Anteil beider Stoffe am Umsatz berechnen. Dieser RQ ist von außerordentlich großer Bedeutung für die gesamte Stoffwechsellehre, wie wir noch mehrfach sehen werden.

Der RQ ist also im Hunger (fast reine Fettoxydation) etwa = 0,7, bei reicher Kohlehydratnahrung etwa = 0,95. Bisweilen findet man aber Werte, die jenseits dieser Grenzen liegen. Ist der RQ größer als 1, so läßt dies auf starke Reduktionsprozesse schließen, da dann intramolekularer Sauerstoff anstatt eingeatmetem verwendet wird; dies tritt

bei reicher Fettbildung aus Kohlehydraten ein (Mast), ev. auch bei sehr starken Methangärungen im Darm. RQ von unter 0,7 finden sich bei Oxydationen, denen keine CO_2-Bildung entspricht, also unvollkommene Oxydationen, z. B. Zuckerbildung aus Fett (im Winterschlaf, vielleicht bei schwerem Diabetes).

Diese ganze Art der Methodik kann man als die Methode der Bilanzierung bezeichnen. Unter bestimmten Umständen kann man auch versuchen, den Verbleib einer bestimmten Menge bestimmter Nährstoffe in der Art zu verfolgen, daß man direkt ganze Tiere oder einzelne Organe chemisch analysiert. Man macht das z. B. so, daß man zwei Tiere möglichst gleicher Beschaffenheit (z. B. gleichen Wurfes) nimmt, das eine sofort tötet und analysiert, das andere nach einer bestimmten Fütterung. Hat man während der Fütterungszeit auch die Bilanzen gezogen, so kann man das ganze Schicksal der Nährstoffe berechnen.

In analoger Weise kann man spezielle Probleme verfolgen. So kann man z. B. bei einem Tiere durch Hunger und intensive Muskelarbeit die Leber glykogenfrei machen, dann dem Tiere bestimmte Nährstoffmengen zuführen und nach einiger Zeit durch direkte Untersuchung der Leber des getöteten Tieres feststellen, ob der betreffende Stoff Glykogen neu gebildet hat. In diesen und anderen Modifikationen hat diese organanalytische Methode vielfach gute Dienste geleistet.

2. Übersicht über den Gesamtstoffwechsel.

Mit Hilfe der soeben geschilderten Methodik kann man nun eine Gesamtbilanz des Stoffumsatzes für eine bestimmte Zeit aufstellen, indem man die Einnahmen und Ausgaben vergleicht.

Diese Bilanzen sind immer mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, weil man zwar die Ausgaben ausreichend genau, die wirklichen Einnahmen an stickstoffreier Substanz wegen der komplizierten Zusammensetzung des Kotes nicht so genau auf Fett und Kohlehydrat verteilt angeben kann. Ferner brauchen die Ausgaben in chemischer Beziehung den Einnahmen nicht genau zu entsprechen, weil aufgenommenes Fett im Körper verbleiben und dafür Kohlehydrat des Körpers selbst verbrennen kann, oder Kohlehydrat resp. Eiweißreste in Fett übergehen können usw. Am ersten vermeidet man noch diese Fehler und macht gleichzeitig die Bilanz am übersichtlichsten, wenn man auf beiden Seiten nicht die Nährstoffe selbst, sondern die Menge der in ihnen enthaltenen wichtigen Elemente einsetzt. Dann hat man auf der Einnahmeseite die Summen von C, H, N, S und O und vergleicht dann den Gehalt in Kot, Harn und Atemluft.

Als Beispiel eines solchen Versuches sei ein Hundeversuch von *Voit* und *Pettenkofer* angeführt.

	Einnahme	Ausgabe
Kohlenstoff in g pro 24 h	187,8	184,0
Wasserstoff	152,5	157,3
Stickstoff	51,0	51,1
Sauerstoff	1566,4	1599,7
Salze	19,8	19,7

Eine solche Bilanz ergibt also zunächst nur eine Überschlagsrechnung, die man dann mit Hilfe feinerer Methoden bis zu einem gewissen Grade noch in Details auflösen kann. Dazu bedarf es für die Einnahmen einer genauen Untersuchung des Kotes, um die wirklich aufgenommenen Nährstoffmengen zu erfahren, und für die Ausgaben der Verteilung auf Eiweiß, Fett und Kohlehydrat mit Hilfe des Harnstickstoffs und des R Q, wie wir es oben skizziert haben.

Auf diesem Wege erhält man dann eine ausreichend genaue Kenntnis der Gesamtzahlen der umgesetzten Stoffe, man erfährt, ob Gleichgewicht zwischen Einnahmen und Ausgaben besteht, ob Stoffe retiniert werden, oder ob umgekehrt der Körper noch Stoffe abgegeben hat.

Will man sich nun aber aus diesen Gesamtzahlen ein Bild von dem physiologischen Wert und dem Schicksal der umgesetzten Nährstoffmengen machen, so muß man der Frage näher treten, welche verschiedenen Aufgaben die Nährstoffe im lebenden Körper zu erfüllen haben.

Der Gesamtstoffwechsel zerfällt in zwei Teile, je nachdem die Stoffe zur Erhaltung der lebenden Substanz in Qualität und Quantität bestimmt sind, oder ob sie zur Leistung von Arbeit bestimmt sind, also in den Erhaltungsstoffwechsel oder Baustoffwechsel und den Betriebsstoffwechsel.

Der letztere umfaßt sowohl die eigentlichen Arbeitsleistungen in der ganzen Muskulatur des Körpers, als auch die sogenannte Zellarbeit, die in der Hauptsache physikalisch-chemische Arbeit ist (vgl. S. 322).

Wenn nun auch zweifellos diese beiden Arten von Prozessen für das Leben unentbehrlich und von gleichem physiologischen Wert sind, so darf man doch nicht übersehen, daß sie in ihrem zahlenmäßigen Ausmaße total verschieden sind. In jedem Falle,. auch bei sog. Körperruhe, stellt der Betriebsstoffwechsel viel

größere Anforderungen bezüglich Materialzufuhr als der Erhaltungsstoffwechsel. Und auch in den Relationen der einzelnen Nährstoffmengen zeigen sich prinzipielle Unterschiede, insofern als der Erhaltungsstoffwechsel größere Anforderungen z. B. an Eiweiß und Salzen stellt, der Betriebsstoffwechsel dagegen an stickstofffreiem Material und an Sauerstoff. Es handelt sich also um zwei gänzlich verschiedene Gruppen von Vorgängen, die wir nun im einzelnen zu schildern haben.

Für jede Art von Stoffwechselprozessen aber gilt ein Grundgesetz, das gar nicht energisch genug betont werden kann.

Der Umsatz der zugeführten Stoffe hängt sowohl in Qualität wie in Quantität ausschließlich von dem jeweiligen Bedarf des Körpers selbst ab.

Das Verhältnis ist nicht etwa so, daß wir durch Steigerung oder Verminderung der Zufuhr nach Belieben die stofflichen und energetischen Umsetzungen im Körper steigern oder herabsetzen könnten. Das Primäre ist der Verbrauch, und nur in dem Maße, wie es nötig ist, diesen Verbrauch zu decken, müssen Nährstoffe zugeführt werden.

Das gilt mit gleicher Schärfe für den Erhaltungsstoffwechsel wie für den Betriebsstoffwechsel. Nur so viel lebende Substanz, wie abgenutzt wird, muß im Baustoffwechsel ersetzt werden; kein Überschuß an Nahrung vermag den normalen Vorrat an lebender Substanz in einer dem Überschuß auch nur annähernd entsprechenden Menge zu steigern. (Eine übermäßige Kürzung setzt ihn selbstverständlich herab, weil dann eben die lebende Substanz sich selbst verzehrt.) Überschüssige Zufuhr wird vielmehr entweder ungenutzt ausgeschieden oder ganz ausschließlich in Depots aufgestapelt, die nicht zur lebenden Substanz gehören, als Fett oder Glykogen. Der Bedarf an Neubildung lebender Substanz ist also eine individuell festgelegte Größe, die man durch äußere Einwirkungen nicht nennenswert beeinflussen kann.

Genau dasselbe gilt für den Betriebsstoffwechsel.

Die Zelle hat bestimmte Leistungen zu erfüllen, und für diese muß ihr die Energie mit den Nährstoffen zugeführt werden, keinesfalls aber sind die zugeführten Nährstoffe die Veranlassung für die Verbrennungen; und ebensowenig bestimmt die Größe der Zufuhr an sich den Energieumsatz.

Leistet der Körper ein gewisses Minimum an Arbeit, so hat er auch einen bestimmten Minimalverbrauch, der unter allen Umständen aufrecht erhalten wird, gleichgültig ob ihm reichlich Nahrung oder gar keine Nahrung zugeführt wird.

Entzieht man dem Körper die Zufuhr vollkommen (Hunger), so sinkt zunächst der Umsatz überhaupt nicht, da der Betrieb unverändert fortdauert; später bei längerem Hunger stellt sich der darbende Körper ökonomisch auf einen etwas geringeren Verbrauch und damit geringeren Umsatz ein. Erheblich ist auch diese Verminderung niemals, und das sicherste Zeichen für die Unabhängigkeit des Verbrauches von der Zufuhr ist die Tatsache, daß bei längerem Hunger der Körper seinen ganzen Bedarf auf Kosten seiner eigenen Substanz deckt, und zwar bis zum völligen Zusammenbruch, und daß trotzdem der Umsatz bis zum Tode nur wenig sinkt.

Umgekehrt hat Nahrungszufuhr keinen direkten Einfluß auf den Umsatz. Zwar erscheint nach den Mahlzeiten der Umsatz etwas gesteigert, aber dies rührt nur daher, daß ja der Körper mit der Bewältigung dieser Nahrung durch Kauen und Verdauen Arbeit hat, und zur Deckung dieser Arbeit Energie verbraucht: dadurch steigt also indirekt der Umsatz*). Wird aber überschüssige Nahrung aufgenommen, so wird der volle Überschuß über den Verbrauch als Glykogen oder Fett thesauriert.

Geradesowenig wie Überschüsse an Nährstoffen zum Aufbau lebender Substanz verwendet werden,

---

*) Nur die Aminosäuren scheinen einen chemisch bedingten Reiz auf den Umsatz der Zellen auszuüben (S. 341). Jedoch hängt dies nicht mit ihrer Eigenschaft als Nährstoff zusammen, da Harnstoff dasselbe bewirkt.

geradesowenig werden sie etwa verbrannt, weil sie einmal dargeboten sind.

Auch von der Sauerstoffzufuhr hängt der Umsatz nicht ab, wie man früher fast allgemein annahm.

Nur dieses sichere Fehlen jeder Willkür in der Normierung des Umsatzes gibt uns überhaupt die Möglichkeit, aus den gewonnenen Zahlen für die verschiedenen Phasen des Stoffumsatzes wirkliche Schlüsse auf den Bedarf des Organismus zu ziehen und damit eine tatsächliche Physiologie des Stoffwechsels zu schaffen.

Sie muß darin bestehen, die Gründe für den zahlenmäßigen Energiebedarf aufzusuchen und ihn auf die einzelnen Leistungen und Gebiete des Organismus zu verteilen, in der sicheren Voraussetzung, daß dieser Bedarf der einzige Regulator des Verbrauches und damit des tatsächlichen Umsatzes ist.

a) Der Erhaltungsstoffwechsel. (Baustoffwechsel.)

Es ist eine Grundeigenschaft der lebenden Substanz, daß sie sich niemals in chemischer Ruhe befindet. Ständig erfolgt ein Zerfall, eine Dissimilierung lebender Substanz, die bei ihrer eigenen Arbeit sich verbraucht. Wir können uns das grob versinbildlichen, wenn wir sagen, daß eine Zelle, wenn sie eine Zeitlang gearbeitet hat, wenn in ihr alle möglichen chemischen Prozesse abgelaufen sind, endlich altert, schließlich stirbt und dem Zerfall anheimfällt. Wieweit wirklich ganze Zellen sterben und zerfallen, wieweit innerhalb der unsterblichen Zelle eine ständige Erneuerung des Materials stattfindet, können wir meist gar nicht entscheiden, es ist auch für die Konstatierung der Tatsache, daß fortdauernd neue lebende Substanz gebildet wird (Assimilation), im Prinzip ohne Belang. Im übrigen kommt sicher beides vor: die Ganglienzellen sind nur mit dem Gesamttode sterblich, die roten Blutkörper werden oft erneuert. Neben diese Verluste an lebender Substanz, die wir im einzelnen gar nicht detaillieren können, treten nun aber noch weitere.

Der Organismus gibt ständig Stoffe ab, die von lebenden Zellen gebildet werden. Epidermisschuppen

splittern sich ab und gehen verloren, Haare, Nägel, Klauen, Hufe, Federn wachsen und nutzen sich ab. Gelegentlich erfolgen Verluste mit Sperma oder Menstrualblut. Eine sehr große Rolle bei diesen Verlusten spielen ferner die Verdauungssekrete, Speichel, Magensaft, Darmsekret, Pankreassekret und Galle, die sich in erheblichen Mengen dem Darminhalt beimengen und nur zum Teil wieder resorbiert werden; ein Teil geht zweifellos mit dem Kote verloren oder wandelt sich durch Fäulnis usw. in Stoffe um, die zwar resorbiert, aber dann als unbrauchbar mit dem Harn ausgeschieden werden (s. bei Verdauung).

Endlich kommen dazu noch Produkte der Zellen, die gebildet werden müssen, um als Regulatoren im Stoffwechsel selbst zu fungieren, die sog. Hormone, wie das Adrenalin, das Thyreoglobulin usw. In welchem Umfange diese Stoffe bei ihrer Wirkung selbst zerstört werden, wieweit sie also aus dem Stoffwechsel zahlenmäßig neu zu ergänzen sind, davon wissen wir noch gar nichts. Immerhin aber müssen sie wenigstens qualitativ auf der Verlustseite angeführt werden.

Alle diese Verluste zusammengerechnet, ergeben die sog. **Abnützungsquote** des Körpers (*Rubner*), deren Deckung also die erste Aufgabe des Stoffwechsels ist.

Das ist nun sehr einfach, solange wir uns nur an das Prinzip halten und sagen, daß das Maß der Abnützung auch das Maß des Erhaltungsstoffwechsels sein muß. Unendlich schwierig aber wird das Problem, wenn wir nun versuchen wollen, Zahlenwerte zu finden; wenn wir angeben sollen, wie groß die Abnützung ist, und welcher Anteil an den Nährstoffen dazu nötig ist, um sie einzubringen.

Zunächst ergibt eine einfache Überlegung, daß die Abnützung der lebenden Substanz an sich gar nicht mit der Menge an Nährstoffen übereinstimmen muß, die man zu ihrer Ergänzung braucht. Selbst wenn man ganz genau die tatsächlichen Verluste bestimmen könnte, welche der Körper an Haaren usw. sowie an Verdauungssekreten erleidet, so kann man den gesamten Umfang des Zerfalles lebender Substanz überhaupt nicht messen, und zwar vor allem deshalb, weil ein unbekannter Teil

des Ersatzmaterials aus den Beständen des Körpers selbst wieder hergestellt wird.

Denn wenn eine Zelle zerfällt, so gehen ihre Abbaustoffe zunächst in das Blut über. Das wäre an sich für die Zahlen ohne Belang, wäre nur ein kleiner Aufschub, wenn wir sagen könnten, daß alles, was einmal an Zerfallsprodukten in das Blut gelangt ist, für weitere Verwendung unbrauchbar ist und ausgeschieden wird. Dies ist nun aber sicher nicht der Fall. Von den Abbaustoffen, die als Abbruchmaterial von Zellstoffen im Blut erscheinen, ist zweifellos ein Teil wieder dazu nütze, als Baustoff neuer lebender Substanz herangezogen zu werden. Ganz sicher wissen wir dies von den Salzen, auch vom Eisen. Bei diesen findet ein sehr lebhafter „endogener" Ersatz statt, der wirkliche Zerfall ist also viel größer als der Bedarf an Deckung von außen her, aus den Nährstoffen.

Hier liegt ja auch die Sache ganz einfach: die Salze treten beim Zerfall lebender Substanz in unveränderter Form aus der Zelle aus und gelangen ins Blut, aus dem sie in unveränderter Form wieder in neue lebende Systeme hineingezogen werden können. Wenn diese löslichen Salze überhaupt mit dem Harn zu Verlust gehen, so liegt dies an rein physikalisch-chemischen Grundbedingungen, weil sie zur Aufrechterhaltung der konstanten osmotischen Spannung des Blutes usw. z. T. ausgeschieden werden müssen; oder weil sie durch andere Ionen aus dem Stoffwechsel verdrängt werden (S. 280). Auch bei extremem Salzhunger gehen ja immer Salze in den Harn über, sie werden dann der lebenden Substanz gewaltsam entzogen, so daß diese schnell zugrunde geht.

Außerordentlich instruktiv in dieser Hinsicht ist die Tatsache, daß wachsende Tiere, die man mit ungenügenden Mengen von Kalk und Phosphor bei sonst ausreichender Ernährung füttert, sich ganz normal entwickeln und einen normalen Ca- resp. P-Gehalt der Gewebe aufweisen, mit Ausnahme des Skeletts. Dies leidet unter dem Mangel, weil es bei den ungünstigen Bedingungen nicht nur nichts bekommt, sondern sogar noch an lebenswichtigere Gewebe abgeben muß. Es ist also für Ca und P bei einseitigem Hunger das Depot, wie beim allgemeinen Hunger andere nicht unbedingt lebenswichtige Gewebe für alle Nährstoffe (S. 279).

Aber auch für die Eiweißkörper kann man einen endogenen Ersatz als sicher annehmen. Die an einer Stelle abgespaltenen Aminosäuren können genau

so gut an anderer Stelle wieder zur Synthese herangezogen werden, wie die aus den Nährstoffen stammenden Aminosäuren, mit denen sie ja chemisch völlig identisch sind.

In einzelnen Fällen können wir solche endogenen Ersatzvorgänge im größten Maßstabe direkt beobachten. Das klassische Beispiel ist das von *Miescher* beschriebene. Während der Ausbildung der Geschlechtsprodukte nehmen die Lachse keinerlei Nahrung auf. Zur Gewinnung dieser massenhaft Eiweiß enthaltenden Produkte wird vielmehr ausschließlich Körpereiweiß, und zwar vor allem das der Muskulatur, herangezogen. Der große Rückenmuskel löst sich fast völlig auf; sein Eiweiß wird abgebaut und unter erheblichen chemischen Umwandlungen (Entstehung von Protaminen aus Muskeleiweiß) zu den Geschlechtsprodukten wieder aufgebaut. Ähnliche Vorgänge kann man auch anderweitig beobachten, z. B. bei der Metamorphose der Amphibien. Auch sonst gibt uns der Hungerzustand Gelegenheit, derartige Ersatzprozesse zu verfolgen. Wenn wir sehen, daß beim Hunger diejenigen Organe, auf deren Tätigkeit es am meisten ankommt, die am meisten in Anspruch genommen werden, am allerwenigsten in ihrer Substanz in Mitleidenschaft gezogen werden, wie z. B. das Herz, während andere weniger wichtige Organe sehr stark abnehmen, so ist das ein klarer Beweis dafür, daß eben die Substanz der weniger lebenswichtigen Organe abgebaut wird, um für den Aufbau der Substanz der lebenswichtigen wieder benutzt zu werden (s. a. S. 279).

Es finden also endogene Ersatzprozesse ständig in großem Maßstabe statt. Daß sich nicht überhaupt der gesamte Ersatz der inneren Abnutzung auf endogenem Wege vollzieht, liegt vor allem an der spezifischen Natur des Zelleiweißes (s. unten).

Den Betrag der effektiven Abnutzung kann man also überhaupt nicht bestimmen, nicht einmal für Salze und Eiweiß. Kohlehydrate und Fette scheiden überhaupt aus allen diesen Erörterungen aus, weil ihr Bedarf zu Ersatzzwecken absolut nicht von dem zu Depotzwecken und Leistungszwecken getrennt werden kann (s. unten).

Wir müssen uns also von vornherein darauf beschränken, nur nach dem Endabschluß dieser Bilanz zu fragen. Wir haben nicht mehr zu fragen, wieviel lebende Substanz faktisch zu Verlust geht, sondern welche Ansprüche an die Zufuhr von Nährstoffen zur Deckung

der nach Abzug der endogenen Ersatzvorgänge übrig bleibenden Verluste gestellt werden.

Theoretisch am einfachsten liegt dieses Problem bei den Salzen. Man müßte das Minimum an Salzgehalt einer Kost für jedes bestimmte Salz feststellen können, bei dem keine Mehrausscheidung an diesem Stoff im Harn gegenüber der Aufnahme aufzufinden wäre, und diese Größe wäre das wirkliche Minimum des zur Verlustdeckung nötigen Salzes. Aber auch hier ergeben sich gewaltige Schwierigkeiten, die im Grunde immer wieder auf die schon mehrfach erwähnte Doppelrolle der Salze im Körper zu beziehen sind. Sie sind ja nicht nur als Bestandteile der lebenden Substanz wichtig, sondern ebenso als Regulatoren der rein physikalisch-chemischen Bedingungen auch der Körpersäfte: der Reaktion, der Osmose usw., und werden also auch ganz unabhängig von der Aufnahme im Gewebe gebunden oder freigesetzt.

Daneben finden sich aber noch z. T. äußerst komplizierte und noch wenig geklärte Beziehungen zwischen der Aufnahme gewisser Ionen mit der Nahrung und der Ausscheidung anderer körperwichtiger Ionen. Den Fall der Verdrängung des Na durch K haben wir S. 280 erwähnt. Ein anderer ist die Verdrängung des Ca durch aufgenommene Chloride der Nahrung. Es geht unter Umständen eine große Menge des lebenswichtigen Ca im Harn verloren (Ursache des Skorbuts nach gesalzenem, kalkarmen Fleisch), so daß Ca mit der Nahrung zugeführt werden muß. Solcher Prozesse gibt es noch mehr.

So ist man auch auf diesem scheinbar einfachsten Gebiet, wo chemische Umwandlungen eine verschwindend kleine störende Rolle spielen, nur zu ungefähren Schätzungen über das nötige Minimum an bestimmten Salzen gelangt, deren Anführung hier wenig Wert hätte.

Mit dem größten Eifer hat man versucht, das Erhaltungsquantum an Eiweiß zu bestimmen. Einerseits ist die Frage des Eiweißersatzes im Protoplasma sicher die wichtigste, und andererseits hat man im Harnstickstoff einen leitenden Faden für den Eiweißumsatz, der leicht festzuhalten ist.

Hier ist nun wieder eine ungemein wichtige Fehlerquelle zu beachten. Im normalen Stoffwechsel dient ja auch das Eiweiß als Arbeitsmaterial, sein Molekül wird ja auch zur Energieleistung herangezogen. Sobald aber dies der Fall ist, wächst selbstverständlich der Eiweißumsatz über das Maß dessen hinaus, was für die reine Abnutzung nötig wäre, und richtet sich nach-

Auch hier handelt es sich um eine Neubildung lebender Substanz aus der zugeführten Nahrung. Beim Wachstum sind also alle Bilanzen, die wir aufstellen können (auch der Salze), positiv; neben dem auch hier anzunehmenden Erhaltungsstoffwechsel tritt der Anwuchsstoffwechsel, der u. U. einen großen Teil der gesamten Zufuhr für sich beansprucht. Weil hier aber auch wieder außer der Neubildung lebender Substanz noch Thesaurierungen und Verbrauch für Arbeitszwecke in Betracht kommen, wird es immer schwerer möglich, die Verhältnisse zu entwirren. Mit einfachen Bilanzen der Einnahmen und Ausgaben ist hier für die Aufteilung des Nährstoffverbrauches noch weniger anzufangen als beim nicht mehr wachsenden Tiere. Für praktische Zwecke kommt man freilich damit aus, wenn man noch die Zunahme des Körpergewichtes bestimmt.

Hier hat man mit Erfolg angefangen, die Organanalyse mit heranzuziehen. Man hat z. B. von Hunden gleichen Wurfes einen als Kontrolle sofort analysiert, andere verschieden gefüttert, ihren Stoffwechsel während dieser Zeit bestimmt, und nachher durch direkte Analyse festzustellen versucht, was denn aus den retinierten Nährstoffen wirklich geworden war, wieviel Eiweiß, Fett usw. sich gegenüber dem Kontrolltier neu gebildet hatte.

Mit diesen Ausführungen dürfte das, was an dieser Stelle von den Grundzügen des Erhaltungsstoffwechsels zu sagen wäre, erschöpft sein.

Was von dem Gesamtumsatz an Nährstoffen nicht im Ersatzstoffwechsel, im Thesaurierungsstoffwechsel und gelegentlich im Anwuchsstoffwechsel vorweggenommen wird, geht nun den Schicksalen entgegen, die zu einer Ausnutzung seiner mitgeführten chemischen Energie führen: dem Betriebsstoffwechsel.

b) Der Betriebsstoffwechsel.

Wir haben schon S. 308 nachdrücklich darauf hingewiesen, daß der gesamte Umsatz beherrscht wird von dem Bedürfnis der Zellen. Dies gilt in vollem Maße auch für den Arbeitsstoffwechsel. Der Organismus leistet Arbeit, dabei verbraucht er Energie, und dieses Quantum an Energie entnimmt er dem Vorrate an Nähr-

stoffen, und wenn diese nicht ausreichen, an Depotstoffen.

Wenn auch diese verbraucht sind, so muß der Organismus trotzdem seine Leistungen fortsetzen, wenn auch nach Möglichkeit eingeschränkt: dann, also nach langem Hunger, muß er seinen Energiebedarf aus seinen eigenen Zellsubstanzen decken, was denn freilich bald zum Tode führt (vgl. S. 279).

Der ganze Prozeß ist vom Gesetz der Erhaltung der Energie beherrscht. Soviel Energie bei den Leistungen verbraucht wird, soviel muß aus der chemischen Energie der zur Verfügung stehenden Stoffe ergänzt werden, so daß bei normalem Verlauf das Energiesystem des Organismus ganz genau so im dynamischen Gleichgewicht ist wie das stoffliche.

Wir können also den Betriebsstoffwechsel von zwei Seiten betrachten, je nachdem wir den chemischen Umsatz der Stoffe oder den Umsatz der Energie als Ausgangspunkt nehmen. Es sei hier versucht, die Betrachtungen über Wesen und Umfang der Arbeitsprozesse in beiden Hinsichten zusammenzufassen, und zwar beim Energiewechsel.

3. Der Energiewechsel.

a) Arbeitsleistung und Wärmebildung, Isodynamiegesetz.

Man kann die gesamten Vorgänge in der lebenden Substanz als eine dauernde, ununterbrochene Bewegung von Energie auffassen. Im Betriebsstoffwechsel werden große Mengen von Energie umgesetzt; aber auch das, was wir vom rein stofflichen Standpunkt aus als Erhaltungsstoffwechsel geschildert haben, ist mit Energieströmungen verbunden, die wir freilich nicht getrennt messen können. Sie sind aber sicherlich klein im Verhältnis zu den Energiemengen, die bei den Arbeitsleistungen und den damit eng verbundenen Wärmeabgaben des Körpers umgesetzt werden.

Arbeit wird im lebenden Körper ohne Pause geleistet, auch wenn er sich in Ruhelage befindet. Denn auch unter diesen Umständen wird noch innere Muskel-

arbeit geleistet. Das Herz arbeitet, ebenso die Muskeln, welche die Respiration besorgen, und einige andere. Die dabei verbrauchte kinetische Energie geht durch Reibung in Wärme über. Zu dieser muskulären Arbeit, die uns als solche vertraut ist, kommt aber noch eine andere Form der Arbeit, nämlich die physikalisch-chemische, vor allem die osmotische, die z. B. bei allen Prozessen der Sekretion und Exkretion, namentlich bei der Harnbildung eine Rolle spielt.

Macht doch die Nierenarbeit etwa 8%, die der Leber etwa 12% der Gesamtarbeit in der Ruhe aus (*Tangl*); und davon ist ein großer Teil osmotische Arbeit. Diese Arbeit besteht, ganz im allgemeinen gesagt, darin, daß Energie dazu verwendet werden muß, um Wasser und Salze entgegen ihrem natürlichen Diffusionsgefälle irgendwohin zu transportieren, z. B. aus dem salzarmen Blute in den salzreichen Harn, während das Gefälle natürlich umgekehrt läuft. Derartige Vorgänge spielen sicher eine sehr wesentliche Rolle beim Stoffaustausch zwischen Flüssigkeiten und Zellen; jedoch werden sie nur in bestimmten Fällen zahlenmäßig faßbar sein, weil meist solchen Transporten gegen das Gefälle, also Schaffung von Ungleichgewichten unter Aufwand von Energie, andere Prozesse entsprechen werden, wo solche Ungleichgewichte unter Abgabe von Wärme sich wieder ausgleichen. Nur wo Sekrete usw. wirklich abgeschieden werden, wird die osmotische Energie auch bilanzmäßig auf die Verlustseite zu setzen sein; doch handelt es sich dabei nur um sehr kleine Werte. Andere physikalisch-chemische Energieumsetzungen, bestehend in zeitweiser Speicherung, zeitweiser Abgabe, finden statt durch Veränderungen von Oberflächenenergien, bei der Quellung resp. Entquellung von Kolloiden, bei Änderungen der Dispersität (Lösung, Ausflockung) usw. So ungemein wichtig diese Energieumsetzungen für den inneren Betrieb der Zellen und Gewebe sind, so spielen sie zahlenmäßig meist keine große Rolle. Wenn freilich die Quellungstheorie der Muskelarbeit (S. 347) zu Recht besteht, so würde diese Art der physikalisch-chemischen Energietransformation eine ausschlaggebende Bedeutung im Energiewechsel besitzen.

Eine dritte Ursache des Energieverbrauches sind die Vorgänge in den Zellen, die mit der Neubildung lebender Substanz einhergehen. Hierbei wird synthetische Arbeit (Assimilationsarbeit) geleistet, die Energie aufhäuft. Aber die dazu nötige Energie wird aus gekoppelten Reaktionen (S. 288) gewonnen; und deshalb ist auch bei allen diesen Vorgängen das

Endresultat Freisetzung von Energie, also Verbrauch von chemischer Energie, die in Wärme übergeht.

Aus allen diesen Leistungen, innere Muskelarbeit, physikalisch-chemische Arbeit, Assimilationsarbeit, deren Energieumsatz ganz in Körperwärme übergeht, setzt sich nun der Verbrauch in der Ruhe zusammen, der den sog. **Ruhewert** bildet. Dieser Ruhewert, der in nüchternem Zustande und bei absoluter Körperruhe gemessen werden muß, hängt bei demselben Individuum noch von verschiedenen Bedingungen ab, ist aber bei gleichen äußeren Umständen eine Konstante, die lange Zeit unverändert bleibt. Sie hängt, solange die Körpertemperatur die gleiche ist, allein von der Körperkonstitution des Individuums, z. B. seiner Oberfläche, seinem relativen Fettgehalt usw., ab, worauf wir S. 340 näher eingehen werden.

Sobald man von Nüchternheit und völliger Ruhe abweicht, steigt dieser „**Grundumsatz**“ sofort erheblich. Sobald die geringste Mehrarbeit geleistet wird, erhöhen sich die Umsatzzahlen proportional dieser Arbeit. So macht sich schon die Arbeit geltend, die nach Aufnahme von Nahrung zum Kauen, Verdauen usw. aufgewendet werden muß; vor allem aber steigen die Zahlen, wenn wirkliche Muskelarbeit geleistet wird.

Diese Steigerung, die, wie gesagt, proportional der geleisteten Arbeit verläuft, bezeichnet man als den **Leistungszuwachs.**

Die zur Leistung äußerer Muskelarbeit aufgewendete kinetische Energie geht nun aber ebenfalls in dem Falle in Körperwärme über, wenn nicht eine neue, bleibende Energie der Lage gebildet wird. Diese tritt z. B. auf, wenn der Gesamtkörper gegen die Schwerkraft auf ein höheres Niveau gebracht wird, also wenn Steigarbeit geleistet wird.

Tritt eine solche Energie der Lage nicht auf, leistet also der Körper keine Arbeit im physikalischen Sinne, wie dies bei Freiübungen, beim Marsch auf horizontaler Bahn usw. der Fall ist, so geht auch die gesamte so aufgewendete kinetische Energie in Wärme

über. Man kann also auch dann die gesamte Energieausgabe des Körpers als Wärme messen.

Es wird also die Ausgabe an Energie beim Menschen durch die Summe von Arbeit und Wärme bestimmt, und wenn keine physikalische Arbeit geleistet wird, durch die Wärmeabgabe allein.

Dieser Abgabe von Energie aus dem System muß nun natürlich eine entsprechende Zufuhr von Energie entsprechen.

Zur Deckung des Energieaufwandes im Tierkörper dient nun ausschließlich die chemische Energie der zugeführten Nährstoffe; und wenn diese nicht ausreicht, der Körperstoffe.

Irgendwelche anderweitige Zufuhr von zu Arbeit umzuwandelnder*) Energie von außen her, wie etwa Wärme oder Licht, kann man beim höheren Tiere ausschließen. Es handelt sich also ganz allein um freiwillig eintretende chemische Prozesse, bei denen die chemische Energie in andere Energieformen umgesetzt wird, die in der Hauptsache als mechanische Arbeitsenergie und Wärme den Körper verlassen, in einigen Fällen daneben auch als Licht und Elektrizität (leuchtende Tiere, elektrische Organe).

Es treten also fortdauernd Stoffe mit hoher Energie in den Stoffwechsel ein, um ihn mit erheblich verminderter Energie wieder zu verlassen.

Daneben kommen freilich auch im Tierkörper Vorgänge umgekehrter Richtung vor; bei den synthetischen Vorgängen wird Energie gebunden: auf ein höheres Potential gebracht; jedoch tritt dies weit zurück gegenüber den Vorgängen in der Pflanze, wo mit Hilfe des Chlorophylls im größten Maßstabe die Sonnenenergie dazu verwandt wird, um aus Stoffen geringerer Energie solche höherer Energie zu bilden. Beim Tiere treten die Vorgänge der anderen Richtung weitaus in den Vorder-

---

*) Wärmeenergie kann man natürlich wie jedem leblosen Körper zuführen, die aber auch wieder nur als Wärme abgegeben werden kann; so z. B. wenn man einen abgekühlten Frosch in einen warmen Raum bringt und dann wieder abkühlt.

grund, bei denen Energie freigesetzt wird; und ferner haben wir bereits erwähnt, daß auch bei gekoppelten synthetischen Reaktionen das Endresultat jedenfalls eine Verminderung der chemischen Energie sein muß.

Für den tierischen Stoffwechsel ist also jedenfalls das entscheidend Wichtige der Übergang von chemischer Energie in Arbeit und Wärme. Für diese Umwandlung gelten folgende Grundgesetze:

Wenn wir einen chemischen Vorgang so leiten, daß dabei keinerlei Arbeit geleistet wird (mechanische, osmotische, elektrische Arbeit), so geht die ganze dabei abgegebene Energie in Wärme über. Wenn man also z. B. Zucker unter solchen Bedingungen mit dem Maximum von Sauerstoff oxydiert, so geht die dabei entstehende Energie in Wärme über, und da dieser selbe Vorgang sich auch im Stoffwechsel abspielt, so sind die Wärmemengen (die „Wärmetönung") dabei schließlich die gleichen. Anders aber liegt die Sache, wenn bei einem chemischen Vorgang auf Kosten der dabei entstehenden Energie Arbeit geleistet werden soll. Für diese Umwandlung ist immer nur ein Teil der Energie zu brauchen, den man nach *Helmholtz* als „freie Energie" bezeichnet, während nebenher immer Wärmeabgaben verlaufen, deren Betrag für die Arbeitsleistung wertlos ist. Nur in ganz wenigen Fällen, so bei einigen elektrischen Elementen, liegt die Ausnützung der Energie so günstig, daß tatsächlich die gesamte erzeugte Energie eines chemischen Vorganges für Arbeitsleistungen zur Verfügung steht, „frei" ist. Bei fast allen chemischen Vorgängen also, die überhaupt freiwillig verlaufen, also nicht durch Zufuhr äußerer Energie erst „erzwungen" werden, entsteht neben der freien arbeitsfähigen Energie noch Wärme. Und endlich ist auch der Fall häufig, daß zunächst überhaupt nur Wärmeenergie entsteht, und diese erst sekundär in Arbeitsenergie umgesetzt wird, wie dies ja z. B. in der Dampfmaschine der Fall ist.

Daß dieser letztere Fall bei den chemischen Umsetzungen im Tierkörper als ein wesentlicher Faktor eintritt, ist entgegen bis vor kurzem gehegten Ansichten

also die „freie Energie". Hier kann der Fall eintreten, daß die verschiedenen Möglichkeiten der Oxydation von Nährstoffen trotz gleichbleibender Lieferung an Gesamtenergie verschiedene Mengen von freier Energie für die Muskelarbeit erzeugen. Insbesondere ist dies bei den Eiweißkörpern der Fall, bei denen unter gewissen Bedingungen die erzeugte Menge an arbeitsfähiger Energie sich deutlich von der Menge an Gesamtenergie oder Wärme unterscheidet (spezifisch-dynamische Wirkung der Eiweißkörper im Sinne *Rubners*, s. u.).

Während also für die Wärmebildung sich alle Nährstoffe oder auch die umgesetzten Körperstoffe nach Maßgabe der aus ihnen zu erzeugenden Gesamtenergie vertreten können, gilt dies für die Arbeitsleistung des Körpers ebenfalls, wenn wir anstelle der Gesamtenergie die gebildete freie Energie der umgesetzten Stoffe einsetzen. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkung können wir also sagen, daß auch für die Arbeitsleistungen des Körpers die umgesetzten Nährstoffe oder Körperstoffe sich vollständig vertreten können und daß die stoffliche Natur der einzelnen Körper ohne Bedeutung für diese wichtigen Umsetzungen ist.

Dieses Gesetz ist von *Zuntz* und vor allem *Rubner* durch exakte Versuche erwiesen worden, das Gesetz von der **Isodynamie der Nährstoffe,** das als ein Grundgesetz des Betriebsstoffwechsels aufzufassen ist. Ob man also ein Tier hungern läßt, so daß es seinen Bedarf aus seinen eigenen Körperstoffen decken muß, oder ob man ihm Eiweiß, Fett oder Kohlehydrat gibt, stets ist sein Umsatz allein abhängig von seinem Bedarf, und die Nährstoffe können sich vertreten nach dem Maße ihres Energiegehaltes. Um schwerwiegenden Mißverständnissen vorzubeugen, muß hier ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß das Isodynamiegesetz rein energetisch Geltung hat, also ganz ausschließlich für den in Kalorien berechneten Betriebsstoffwechsel. Sobald irgendwie qualitative Verschiedenheiten der Nährstoffe wichtig werden, verliert es naturgemäß jede Bedeutung. So sind natürlich die stickstoffhaltigen Nährstoffe nach ihrer Fähigkeit zu beurteilen, Eiweiß aufzubauen.

Sobald ferner ein Nahrungsmittel neben reinen, chemisch bekannten Nährstoffen noch accessorische Nährstoffe (S. 272) enthält, muß es auch nach dieser Richtung hin, z. B. in seiner Bedeutung für das Wachstum gewertet werden. Um ein Beispiel zu nehmen: reine Fette sind als Energiequelle durch isodyname Mengen Kohlehydrat zu ersetzen; die natürlichen Fette aber, welche die „Wachstumssubstanz" enthalten, sind in dieser Bedeutung, in ihrem Qualitätswert, nicht durch Kohlehydrat zu ersetzen. Nur in dieser Beschränkung auf energetische, quantitative Bedeutung ist das Isodynamiegesetz gültig.

Scheinbare Ausnahmen von diesem Grundgesetz haben sich nur als Verschleierungen infolge verwickelter Verhältnisse herausgestellt. Als solche Ausnahme könnte z. B. erscheinen, daß bei Zufuhr verschiedener Nahrung der Umsatz verschieden ist. Dies erklärt sich aber zunächst dadurch, daß der Körper mit der Bewältigung verschiedener Nahrung auch verschiedene Arbeit hat, daß also auch der Bedarf der „Verdauungsarbeit" verschieden ist.

Bei dieser „Verdauungsarbeit" entsteht Wärme als Nebenprodukt, die bei höherer Temperatur als überschüssig den Körper verläßt und so den Gesamtumsatz nach Nahrungszufuhr steigert. Wenn aber bei niederer Temperatur die Verhältnisse so liegen, daß das Tier Verbrennungsprozesse durch Muskelarbeit einleiten muß, nur um seinen Wärmebedarf durch chemische Regulation (S. 352) zu decken, dann kann ev. die bei Nahrungszufuhr gebildete Umsatzsteigerung und Wärmebildung dazu verwendet werden, um diese Prozesse entbehrlich zu machen: und dann gilt das Isodynamiegesetz in aller Schärfe.

Besondere Schwierigkeiten hat die Sonderstellung der Eiweißkörper zum Isodynamiegesetz gemacht: bei der Fütterung von Eiweißkörpern an ruhende Tiere steigt der Umsatz bis zu 15% (spezifisch-dynamische Wirkung, *Rubner*).

Sie beruht sicher auf mehreren Ursachen: erstens einer größeren Verdauungsarbeit und Ausscheidungsarbeit (Nierenarbeit) an den Eiweißkörpern (*Zuntz*), zweitens einer Erhöhung der Zellarbeit durch spezifische Reize, wodurch auch der Umsatz steigen muß, und endlich auf einer geringeren Abgabe freier Energie zu den nötigen Arbeitsleistungen des Körpers, weil die Aminosäuren schon vor ihrer Ausnutzung im Muskel an anderen Stellen unter Oxydation desaminiert werden (S. 297). Jedenfalls ist durch diese Sonderfälle das Isodynamiegesetz in seiner grundlegenden Bedeutung nicht erschüttert.

Damit aber, daß die Nährstoffe quantitativ dasselbe leisten können, ist nun aber nicht gesagt, daß sie gleich leicht im Körper verbrannt werden. Im Gegenteil ist ihre Rolle dabei verschieden. Aus den im Körper vorhandenen Gemischen verschiedener Nährstoffe werden wahrscheinlich zuallererst die desaminierten Eiweißreste verbrannt, sowie etwa aufgenommener Alkohol; dann folgen die Kohlehydrate und dann erst die Fette*). Man kann das ganz deutlich am RQ erkennen, der nach einer gemischten Mahlzeit erst hoch ist und dann sinkt. Für die verbrannten Kohlehydrate bilden sich auch bei daran freier Kost immer neue aus dem Eiweiß, vielleicht auch aus Fetten; sie sind unentbehrlich, wenn plötzlich größere Muskelarbeit geleistet werden soll, weil dann der temporäre sauerstofflose anoxybiotische Zuckerstoffwechsel (S. 338) einsetzen muß, da für plötzliche Anspannung das Blut nicht genügend O_2 liefern kann.

b) Aufstellung der Energiebilanz.

Das Isodynamiegesetz gibt uns nun die praktisch äußerst wichtige Möglichkeit, bei der Aufstellung von Energiebilanzen von der stofflichen Natur der zugeführten Nährstoffe ebenso abzusehen, wie auch von der Stofflichkeit der im Körper umgesetzten Substanzen.

Es kann Kohlehydrat zugeführt und dafür Körperfett oxydiert werden, das ändert an der Möglichkeit der Bilanzaufstellung nichts. Wir können ganz ohne Rücksicht darauf die Einnahmeseite wie die Ausgabeseite direkt durch Wärmemessung bestimmen.

Man bestimmt also die Menge der zugeführten Gesamtenergie der zugeführten Nährstoffe dadurch, daß man die Energiemengen, die sie bei völliger Oxydation abgeben, ermittelt.

Dies vollzieht sich dermaßen, daß man eine gewogene Menge der Substanz mit einem großen Überschuß von Sauerstoff in einem festgeschlossenen eisernen Gefäß, der sog. *Berthelot*schen Bombe, verbrennt, das von einer bekannten

---

*) Es hat sogar den Anschein, als ob die Fette überhaupt nur dann verbrennen, wenn mit ihnen auch Kohlehydrate verbrennen. Andererseits setzt auch bei anfänglicher Kohlehydratoxydation die Fettoxydation sehr schnell ein: es wird nicht etwa erst der größte Teil des Zuckers und dann erst Fett verbrannt; im Gegenteil wird ein gewisser Kohlehydratvorrat immer geschont; nur wenn reichliche Mengen vorhanden sind, werden sie ausgiebiger herangezogen.

Menge Wasser umgeben ist, und die entstehende Wärme an dessen Temperaturerhöhung mißt (Kalorimetrie). Die gebildete Wärmemenge pro Gramm nennt man die **Verbrennungswärme** des Stoffes.

Die Verbrennungswärmen der wichtigsten Nährstoffe sind in Kalorien*) per Gramm:

Stärke	4,20
Traubenzucker	3,74
Rohrzucker	3,95
Fett ca.	9,50
Alkohol	7,08
Eiweiß ca.	5,70

von anderen physiologisch wichtigen Stoffen seien erwähnt:

Buttersäure	5,90
Harnstoff	2,50
Methan	13,30

Ist also die Nahrung aus genau bekannten Mengen einzelner Nährstoffe zusammengesetzt, so kann man ihren Energiegehalt aus diesen Daten berechnen; sonst muß man einen Anteil der gemischten Nahrung selbst direkt kalorimetrisch messen, um den Inhalt der Gesamtnahrung an Energie zu erfahren, ausgedrückt in Kalorien.

Von dieser Menge an Energie, ausgedrückt in Kalorien, müssen wir zunächst das abziehen, was bei der Verdauung verloren geht, also die Kalorienmenge des Kotes, der Darmgase (Wasserstoff und Methan) und der Wärmeverluste durch die Darmgärungen (bei Pferden und Wiederkäuern sehr erheblich); dann erhalten wir den Wert an Kalorien, der mit den Nährstoffen wirklich in den Stoffwechsel eingeführt wird, also die Einnahmeseite der Energiebilanz.

Wollen wir nun auch die Ausgabeseite bestimmen, so müssen wir zunächst feststellen, wieviel Energie noch in den Ausscheidungen enthalten ist.

Die Ausgabe an Energie setzt sich nämlich aus zwei Posten zusammen. Erstens verläßt ein Teil der zugeführten Energie der Nährstoffe noch chemisch

*) Eine große Kalorie (Kal.) ist die Wärmemenge, die nötig ist, um ein Kilo Wasser bei gewöhnlicher Temperatur um 1° zu erwärmen. Der tausendste Teil davon ist die kleine Kalorie oder Grammkalorie (cal.).

gebunden den Körper. Zwar sind die Endprodukte der Verbrennung, die mit der Atemluft ausgeschieden werden, CO_2 und Wasser, restlos oxydiert, enthalten also keine verfügbare Energie mehr.

Wohl aber gehen mit anderen Ausscheidungen energiehaltige Substanzen zu Verlust, so im Harn, im Speichel, Schweiß, und außerdem enthalten die Abnützungsstoffe, wie z. B. Haare, Hautschuppen usw. noch Energie.

Am wichtigsten ist zahlenmäßig natürlich das Auftreten energiehaltiger Umsatzprodukte des Eiweiß im Harn, vor allem des Harnstoffes.

Für manche praktische Zwecke und namentlich, wenn es nicht auf allergrößte Genauigkeit ankommt, kann man diese Posten gleich mit den anderen oben erwähnten von der Einnahme abziehen, indem man die bei reinen Nährstoffen sehr geringen Verdauungsverluste (ca. 5%) und den im Harn wieder auftretenden Anteil an Energie von ihrer totalen Verbrennungswärme abzieht; dann erhält man den Wert der „physiologischen Verbrennungswärme". Das letztere bezieht sich fast allein auf die Eiweißkörper, da bei Fett und Kohlehydrat in der Norm die Verbrennung restlos verläuft. Bei den Eiweißkörpern muß man für die Harnenergie ca. 1,5 Kal. abziehen, so daß der physiologische Brennwert der Eiweißkörper ca. 4,2 Kal. pro Gramm (für Körpereiweiß 25 Kal. pro Gramm N) beträgt. Für Fett ergibt sich der Wert zu ca. 9,3, für Stärke zu 4,0 Kal. pro Gramm.

Dabei werden dann die kleinen Energiesummen der anderen Ausscheidungen, sowie des nicht vom Harnstoff herrührenden Stickstoffes vernachlässigt.

Für genauere Bilanzen und unter abnormen Verhältnissen, auch bei Hungerversuchen ist dies Verfahren aber nicht zulässig; dann muß man die Energiemengen des Harnes auch direkt kalorimetrisch bestimmen. Denn der Harn enthält natürlich außer Harnstoff auch in der Norm noch weitere verbrennbare Substanzen (Harnsäure, Kreatinin usw.). Bisweilen ist deren Menge erheblich vermehrt. Beim Hunger finden sich Acetonkörper, bei reicher Kohlehydratzufuhr Zucker, bei ungenügender Sauerstoffzufuhr Milchsäure usw. Von pathologischen Harnen ist natürlich abgesehen. Während in der Norm das Verhältnis $\frac{\text{Kal.}}{\text{N}}$ im Harn, der „kalorische Quotient" = ca. 8 ist, steigt er bei Anwesenheit verbrennlicher stickstoffreier Substanzen sehr erheblich, beim Hunger z. B. bis auf 14. Eventuell muß man

auch die Energiemengen in Schweiß, Haaren usw. direkt bestimmen, um wirklich genaue Bilanzen zu bekommen.

Man findet also die wirklich dem Organismus zur Verfügung gestellte Energie aus:

Bruttoeinfuhr minus Darmabscheidungen minus vom Körper wieder abgegebener Energie.

Mit dieser Energiemenge hätten wir nun gleichzeitig die Größe gefunden, die im Stoffwechsel wirklich umgesetzt, d. h. in Arbeit und Wärme übergeführt wird, sie müßte also der Gesamtausgabe an diesen beiden Energieformen entsprechen, wenn stets energetisches Gleichgewicht im Organismus herrschte, d. h. wenn in der Zeit der Beobachtung ebensoviel Energie abgegeben wie zugeführt wird.

Solche Gleichgewichtszustände kommen aber auch bei nicht mehr wachsenden Tieren nur in Betracht, wenn man längere Zeiträume untersucht, bei den üblichen kurzen Bilanzversuchen kann ebensowohl Energie im Überschuß zugeführt sein, dann wird dieser Überschuß in Form hochwertiger Depotstoffe, Fett oder Glykogen gespeichert, es kann aber auch eine den Ansprüchen nicht genügende Menge von Energie eingeführt sein; dann muß der Organismus den Rest durch Verbrennung seiner Depotstoffe zulegen. Im groben kann man dies an der Zu- oder Abnahme des Körpergewichtes erkennen; für feinere Messungen genügt dies aber nicht; wollen wir also eine wirkliche Bilanz der Energie aufstellen, so müssen wir den tatsächlichen Umsatz an Energie direkt bestimmen. Dann haben wir sämtliche Werte, um eine vollständige Bilanz aufzustellen: Einfuhr = Umsatz + Verluste, wenn Gleichgewicht ist; Überwiegen der Kreditseite, wenn Ansatz, der Debetseite, wenn Verlust an Körpersubstanz.

Die Methoden, um den Energieumsatz zu messen, beruhen auf zwei verschiedenen Prinzipien. Die eine mißt die ausgeführte Wärme direkt.

Die umgesetzte Energie der Nährstoffe liefert im Körper bei der Verbrennung Arbeit und Wärme. Die Arbeit kann nun so beschaffen sein, daß wirk-

geschränkte Geltung besitzt. Ebensoviel Energie, wie bei der chemischen Oxydation der Stoffe freigesetzt werden kann, ebensoviel wird bei den vitalen Umsetzungen als Arbeit + Wärme nach außen abgegeben.

Die durch die direkte Kalorimetrie erwiesene Sicherheit, daß die berechnete und die direkt gefundene Energieabgabe übereinstimmen, ermöglicht es aber außerdem, von diesem komplizierten Verfahren Abstand zu nehmen und den Energieumsatz nur aus dem Gaswechsel und dem Stickstoffumsatz zu bestimmen. Man kann dies, wie gezeigt, durch Aufstellung einer kompletten Stoffwechselbilanz und Berechnung der auf die einzelnen Nährstoffe entfallenden Kalorien.

Man kann ihn aber noch bequemer aus dem Gaswechsel direkt berechnen auf Grund folgender Überlegung. Wenn man den Brennwert der wichtigsten Nährstoffe so berechnet, daß man ihn für gleiche Sauerstoffmengen aufstellt, so findet man, daß die Werte sehr nahe aneinanderliegen. Wenn Stärke verbrennt, erzeugt sie per Liter Sauerstoff rund 5 Kal., Fett 4,7 Kal., Eiweiß 4,5 Kal. Es ist also die Kalorienproduktion pro Liter Sauerstoff nahezu eine Konstante. Wenn man also bei reinem Fettumsatz den Sauerstoffkonsum in Litern mit 4,7, bei reinem Kohlehydratumsatz mit 5,0 multipliziert, erhält man direkt den Umsatz in Kal. Bei gemischtem Umsatz muß der Multiplikator zwischen diesen Werten liegen. Den Anteil beider Nährstoffe am Umsatz aber kann man durch den RQ bestimmen. Für jeden RQ zwischen 0,7 und 1,0 gibt es also einen zwischen 4,7 und 5 liegenden Wert dieses Multiplikators, den man als den „kalorischen Wert" des Sauerstoffes bezeichnet. Er beträgt für

RQ = 0,71 : 4,72
0,80 : 4,83
0,90 : 4,95
1,00 : 5,07.

Mit Benutzung dieser Rechnung kann man demnach den Sauerstoffverbrauch als ein direktes Maß des Energieumsatzes verwenden.

Bei den allermeisten Rechnungen kann man für diesen Zweck den Eiweißumsatz an sich gänzlich vernachlässigen, da dies nur einen sehr kleinen Fehler in sich schließt, und kann nach Maßgabe des tatsächlich gefundenen RQ, der ja auch vom Eiweißumsatz mit bedingt wird, den Sauerstoff direkt mit der ihm zukommenden Zahl des kalorischen Wertes multiplizieren.

Es geht daraus hervor, daß bei gewöhnlicher Kost und auch im Hunger für praktische Zwecke die Mes-

sung des Gaswechsels allein ein genügend genaues Maß für den gesamten Energieumsatz darstellt. Man kann also den Gesamtumsatz unter verschiedenen Verhältnissen ebensogut durch den Sauerstoffkonsum mit Angabe des RQ wie in Kalorien angeben, da beide Größen durchaus vergleichbar sind*).

Diese Überlegung gilt aber mit Sicherheit nur für den Fall, daß tatsächlich die umgesetzten Stoffe sich restlos mit Sauerstoff verbinden. Sobald diese Voraussetzung nicht mehr zutrifft, müssen alle Schlüsse, die man aus dem Sauerstoffverbrauch auf die Energieproduktion ziehen kann, auf ihre Gültigkeit je nach Art des Falles neu kontrolliert werden.

Wenn Stoffe unvollkommen oxydiert aus dem Körper herausgehen, so geben sie nur einen Teil ihrer verfügbaren Energie ab, einen anderen Teil nehmen sie hingegen mit. Dieser Fall ist ständig realisiert bei der Eiweißzersetzung, wo Harnstoff im Harn erscheint, und beim Purinstoffwechsel, ferner aber dann, wenn andere Stoffe, wie z. B. Zucker, Aceton usw., in den Harn übergehen. Diese Energiemengen müssen zwar unbedingt auf der Ausgabenseite gebucht werden, wenn man die Energiebilanz aufstellen will (S. 330), für die Berechnung der bloßen Energieabgabe aber aus dem Gaswechsel sind sie nicht von großer zahlenmäßiger Bedeutung. Für Zucker im Harn z. B. würde sich überhaupt kein Fehler ergeben, denn es verhält sich geradeso, als ob er überhaupt nicht aufgenommen wäre, aber auch für ausgeschiedenes Eiweiß, Aceton usw. ist der kalorische Wert des Sauerstoffs dem für Kohlehydrate so ähnlich, daß der Fehler vernachlässigt werden kann.

Ein ganz gewaltiger Fehler aber würde sich einstellen, wenn Prozesse für den Stoffwechsel in Betracht kämen, bei denen Energie erzeugt wird, ohne daß überhaupt Sauerstoff verbraucht wird, die also ohne jede Oxydation verlaufen. Solche Prozesse sind uns vor allem von der Hefezelle bekannt, die ohne Sauerstoffverbrauch aus den Zuckern unter Bildung von Alkohol

*) Es sei noch bemerkt, daß dies für CO_2 durchaus nicht gilt. Die kalorischen Werte von 1 Liter CO_2 schwanken in sehr viel weiteren Grenzen. Die häufig geübte Methode der Berechnung des Energieumsatzes aus dem produzierten CO_2 allein hat sehr große Fehler verursacht. Man muß unbedingt beide Werte bestimmen.

und CO_2 Energie gewinnt, und von Bakterien, die in ähnlicher Weise Milchsäure, Buttersäure usw. bilden.

Auch in tierischen Organismen spielen sich ganz ähnliche Vorgänge ab. Auch hier handelt es sich um Umwandlungen der Kohlehydrate. Es entstehen dabei durch Umlagerungen ohne Sauerstoffzutritt zunächst labile Zwischenstoffe (S. **87**), die bei Anwesenheit von Sauerstoff weiter verbrannt werden, ohne Sauerstoff sich dagegen in Milchsäure, vielleicht auch in Alkohol und CO_2 umformen können.

Solche Zwischenstoffe, vor allem die Milchsäure, können wir tatsächlich fassen, wenn wir den Stoffwechsel von tierischen Zellen bei Ausschluß von Sauerstoff, den anoxybiontischen Stoffwechsel, untersuchen.

Wenn wir einen ausgeschnittenen Froschmuskel in einer Stickstoffatmosphäre elektrisch reizen, so leistet er seine Arbeit auf Kosten seines Glykogens ohne Sauerstoff, indem er Milchsäure bildet und so einen Teil der Energie des Glykogens sich nutzbar macht. Noch viel deutlicher erkennen wir diese sauerstofflose Energielieferung im Stoffwechsel einiger Tiere, die sich ganz an sauerstoffloses Leben angepaßt haben, so einiger parasitischer Würmer (Ascaris usw.) und Insektenlarven. Sie erzeugen ihre Lebensenergie gänzlich auf Kosten ihres sehr reichen Glykogengehaltes (30 % und mehr der Leibessubstanz) durch Gärungen ähnlicher Art, bei denen allerdings nicht Milchsäure, sondern andere Stoffe, wie z. B. Valeriansäure, sich bilden (*Weinland*). Aber das Prinzip ist genau das gleiche, denn auch bei dieser Umlagerung wird Energie abgegeben.

Freilich ist der Nutzeffekt dieser Gärungen ein sehr geringer, denn bei der Umwandlung von Zucker in Milchsäure wird z. B. nur etwa 3 % der Energie ausgenutzt, der Rest bleibt in der Milchsäure erhalten.

Für warmblütige Tiere mit ihrem großen Verbrauch wäre also dieser anoxybiontische Stoffwechsel ein höchst unökonomischer und würde den Verbrauch enormer Quantitäten von Kohlehydraten voraussetzen.

Aber er kommt im nornalen Stoffwechsel höherer Tiere in Wirklichkeit für die Endzustände nicht in Betracht*). Denn wenn sich auch wahrscheinlich in der Norm zunächst aus Zuckern solche Stoffe bilden, so werden sie bei Anwesen-

---

*) Es können die Warmblüter ja nur ganz kurze Zeit ohne O_2 auskommen. Kaltblüter (Frosch) ertragen die Anoxybiose einige Stunden, und zwar leben sie dann auch auf Kosten des Glykogens (*Lesser*).

heit von O_2 schließlich doch weiter verbrannt, und so, weil der Umweg energetisch ohne Belang ist (S. 327), ihre Energie doch restlos ausgenutzt.

Die Bedeutung dieser Vorgänge für den Warmblüter liegt auf einem anderen Gebiete. Es läßt sich leicht berechnen, daß bei starken Anforderungen an die Muskulatur der gerade vorhandene O_2 des Blutes momentan nicht ausreichen kann, um eine sofortige restlose Oxydation der Kohlehydrate in dem für die Energieleistung nötigen Ausmaße zu gestatten. Dann ist also die wenn auch geringe Energielieferung ohne O_2 ein Mittel, um dem Organismus über diese vorübergehenden Zustände von Sauerstoffmangel hinwegzuhelfen, ohne daß die Leistungsfähigkeit Not leidet. Wird dann durch gesteigerte Atmung mehr O_2 zugeführt, so werden die intermediär gebildeten Produkte restlos weiter verbrannt.

Dieses verschwenderische Umgehen mit den Kohlehydraten kommt also nur ganz ausnahmsweise vor bei Tieren, die sich an ein Leben ohne Sauerstoff anpassen mußten, bei höheren Pflanzen unter denselben Bedingungen, sowie bei einer Reihe von Mikroben, die sich so an diesen Stoffwechsel angepaßt, haben, daß sie ihn, wie die Hefen, auch dann nicht aufgeben, wenn ihnen Sauerstoff zur Verfügung steht.

In allen anderen Fällen kommt dieser Vorgang für die Endzustände nicht in Betracht, für die ja, wie immer wieder hervorgehoben werden muß, die Zwischenstadien energetisch ohne Belang sind. Für alle höheren Tiere kommt energetisch ausschließlich der Stoffwechsel unter maximalem Sauerstoffkonsum in Betracht, und so bleibt hier stets unter Berücksichtigung der mehrfach erwähnten Korrekturen der Gaswechsel ebensowohl ein Maß des Gesamtumsatzes wie die Kalorienproduktion. Es ist also nur eine Frage der Umrechnung, ob wir die Werte in Kubikzentimeter O_2 mit Angabe des RQ oder in Kalorien geben wollen; und für die meisten praktischen Zwecke genügt der Sauerstoffverbrauch allein.

c) Der Umfang des Energiewechsels.

Als Normalmaß des Energiewechsels gilt der Ruhewert oder Grundumsatz, der Umsatz in absolut ruhendem Zustande, nüchtern und unter normalen Bedingungen. Er beträgt beim Menschen von 70 kg rund eine Kalorie

pro Kilogramm und Stunde bei einem Sauerstoffverbrauch von etwa 200—240 ccm.

Dieser Wert ist nun von den verschiedensten Faktoren abhängig, von denen hier nur die allerwichtigsten Erwähnung finden können.

Er ist zunächst abhängig von der Größe des Tieres, und zwar nicht vom Gewicht, sondern im wesentlichen von der Oberfläche des Tieres,*) so daß also kleinere Tiere einen größeren Wert pro Kilogramm zeigen als größere.

Diese Beziehung beruht z. T. darauf, daß von der Oberfläche die Wärmeausstrahlung und damit also das Wärmebedürfnis abhängt. Kleine Tiere mit ihrer relativ größeren Oberfläche geben also bei gleicher Körpertemperatur mehr Wärme ab und müssen dementsprechend mehr produzieren. Da dies ausschließlich durch Arbeit geschieht (S. 352), so sind eben die Ruheleistungen, Herzarbeit usw. bei kleinen Tieren gesteigert. Die Beziehung zur Oberfläche ist aber nicht ganz streng, da der eigentliche Maßstab für die Anforderungen doch, abgesehen vom Wärmebedürfnis des Warmblüters, von der Masse der aktiven lebenden Substanz abhängt, und diese können wir nicht messen. Immerhin kann man die Oberfläche als ein für die meisten Fälle praktisch ausreichendes Maß ansehen. Nach *v. Pirquet* ist von der Hautoberfläche wiederum die resorbierende Oberfläche des Darmes abhängig, welche die tatsächliche Nahrungsaufnahme bestimmt. Es stehen also auch diese beiden Faktoren, von denen der eine den Bedarf, der andere die Möglichkeit seiner Deckung durch Verdauung und Resorption der Nahrungsstoffe reguliert, in gesetzmäßigen Beziehungen. Bei allen Säugetieren soll die Hautoberfläche 2—3mal so groß sein als die Darmfläche.

Weiterhin ist der Ruhewert abhängig von der Körpertemperatur. Wie alle chemischen Umsetzungen werden auch die in der lebenden Substanz durch Erhöhung der Temperatur beschleunigt, und zwar für je 10^0 etwa auf das Doppelte. (Reaktionsgeschwindigkeit-Temperatur-Regel oder RGT-Regel.)

Man kann dies auch bei Warmblütern nachweisen,

---

*) Die Berechnung der Oberfläche geschieht meist nach der Formel $O = k \sqrt[3]{g^2} \cdot g$ ist das Gewicht in kg, O die Oberfläche in dm^2, k eine von der Tierart abhängige Konstante (Mensch = 12,3).

deren Wärmeabgabe sich bei Erniedrigung ihrer Temperatur erheblich vermindert, wenn man die chemische Wärmeregulation durch Curaresieren ausschaltet (S. 352); noch deutlicher sind die Ergebnisse bei Kaltblütern, deren Stoffwechsel mit der Temperatur steigt und fällt.

Er ist ferner abhängig von physikalischen Faktoren, besonders von der durch Höhenlage bedingten Minderung des Sauerstoffgehaltes der Luft (Klimawirkung). Auf diese Fragen kann ich nicht eingehen.

Er ist ferner beim Menschen speziell abhängig vom Geschlecht, vom Alter (Jugendliche haben einen höheren als Greise) und von der Konstitution. Fettreiche Menschen zeigen eine geringere Produktion von Wärme als muskelreiche, weil eben in der Fettsubstanz viel geringere Umsatzprozesse statthaben als im Muskel, usw.

Der Umsatz steigt nun aber, wenn von den Bedingungen der Ruhe und Nüchternheit abgewichen wird. Nahrungsaufnahme steigert den Ruhewert, und zwar in verschiedener Art.

Während Fett- und Kohlehydratzufuhr nur einen relativ geringen Einfluß auf die Kalorienproduktion haben, steigert sie Aufnahme von Eiweiß recht erheblich, um mehr als 15 % der gesamten Energie, die mit dem Eiweiß zugeführt wird. Für die anderen Nahrungsmittel und z. T. auch für das Eiweiß genügt die Annahme einer vermehrten Tätigkeit der Verdauungsdrüsen, Kaumuskeln usw., um den Mehrverbrauch zu erklären, die sog. Verdauungsarbeit*) (*Zuntz*) oder Ernährungsarbeit (*Tangl*). Sie reicht aber nicht aus, um auch die große Mehrproduktion an Wärme durch Eiweißnahrung restlos zu erklären. Diese von ***Rubner*** als „spezifisch-dynamische Wirkung" der Eiweißkörper benannten Erscheinung hat mehrere ganz verschiedene Ursachen. Neben der Steigerung der Darmarbeit durch erhöhte Drüsensekretion ist auch die Nierenarbeit gesteigert. Ferner haben nach ***Lusk*** die Verwandlungsprodukte der Proteine eine direkte Reizwirkung auf die Körperzellen, die deren chemischen Umsatz (Zellarbeit) steigert. Außerdem aber kommen die

*) Am deutlichsten erkennt man diese „Verdauungsarbeit" bei Pferden und Wiederkäuern, wo für die Vorbereitung der zellulosehaltigen Pflanzennahrung (Kauen, Speichelsekretion, Wiederkäuen usw.) ein enorm hoher Anteil der Gesamtenergie verbraucht wird (bis 40 %). (*Zuntz.*)

Proteine nicht als solche im Muskel zur Verarbeitung, sondern gehen vorher in anderen Organen in Stoffe mit geringerer freier Energie über; dabei entsteht Wärme, die nicht der Muskelarbeit zu gute kommt, sondern überschüssig den Körper verläßt. (Näh. S. 346.)

Die größte und wichtigste Steigerung der Umsatzprozesse aber erfolgt durch willkürliche Muskelarbeit. Eine erhebliche Steigerung tritt schon durch kleine Bewegungen ein, um 30—50%. Man kann ungefähr annehmen, daß der Umsatz eines 70 kg schweren Menschen bei seiner normalen Ernährung und Beschäftigung, ohne daß eigentliche Körperarbeit geleistet wird, ca. 2400 Kalorien in 24 Stunden beträgt. Bei wirklicher schwerer Arbeit steigen diese Werte sehr erheblich, bis auf 5000 Kalorien und darüber.

Es erhebt sich im Anschluß daran die Frage, wie groß denn die wirkliche Arbeit ist, die diesem Energieverbrauche entspricht, oder, mit anderen Worten, wie ökonomisch denn die Maschine Tier im Vergleich zu anderen Maschinen arbeitet.

Um das festzustellen, müssen wir also die Arbeit als solche messen. Dazu hat man verschiedene Arbeitsleistungen gewählt, vor allem die dem Menschen am besten angepaßte Steigarbeit. Ferner hat man Radfahren in einem Apparat oder Drehen eines gebremsten Rades (Ergometer) verwendet. Bei dieser Messung muß man zwei Werte feststellen. Erstens muß man das Gesamtmaß an Arbeit messen, und zwar in Meterkilogrammen. Ferner aber, um die Intensität der Arbeit zu erhalten, die Zeit, in der diese Arbeit geleistet worden ist. Diesen Wert nennt man den Effekt, und drückt ihn meist in Pferdestärken (PS) aus, wobei eine Leistung von 75 mkg pro Sekunde = 1 PS ist. So findet man also die Leistung der Maschine Mensch, und zwar hat man bei Steigversuchen bei einem sehr gut trainierten Menschen den Effekt = rund ¼ PS gefunden, der dann bei weiterem Training noch etwas anstieg (*Durig*). Damit ist aber das Interesse noch nicht erschöpft; man will nun noch wissen, wieviel Energie die Maschine im Vergleich zur Wirkung braucht, wieviel Kalorien auf das geleistete Meterkilogramm kommen. Bekanntlich ist die theoretische Zahl = 1:427: 427 mkg produzieren beim Übergang in Wärme 1 Kal. (*Joule*sche Zahl). Um den Wirkungsgrad der arbeitenden Muskeln zu bestimmen, muß man also deren wirklich geleistete Effektivarbeit messen und durch den dafür aufgewendeten Energieverbrauch dividieren. Man muß also den Gesamtverbrauch bestimmen und davon zunächst den bekannten Ruhewert abziehen. Beim

Menschen hat sich nun gefunden, daß er bei Arbeit, für die er sehr gut geeignet ist, nämlich Steigen*), etwa die dreifache Menge Kalorien verbraucht, als theoretisch nötig wäre (nämlich 8 (kleine) cal. pro mkg oder $8 \cdot 0{,}427 = 3{,}39$ mkg), $^2/_3$ gehen als Wärme verloren. Bei anderer Arbeit (Ergometer usw.) ist das Verhältnis zwischen Leistung und Verbrauch, der „Wirkungsgrad" der Maschine, etwas schlechter, er schwankt zwischen 25 und 33%. Immerhin ist er noch ganz gut, entspricht etwa dem Benzinmotor, während die Dampfmaschine einen viel schlechteren Wirkungsgrad (etwa 12—15%) hat. Bei Pferden und Hunden hat *N. Zuntz* für Steigarbeit ganz ähnliche Werte gefunden. Da aber bei jeder Arbeitsleistung noch Hilfsarbeit (des Herzens, der Atmung usw.) geleistet wird, die im Endeffekt nicht mitgemessen wird, so findet man auf diesem Wege nur Minimalzahlen für den Wirkungsgrad des arbeitenden Muskels selbst. Der reine Wirkungsgrad der Muskelmaschine ist auf mindestens 40% zu schätzen. Am isolierten Kaltblütermuskel hat man bei maximaler Leistung Wirkungsgrade von etwa 50% gefunden (*Fick*, *Hill*).

4. Die Quellen der Arbeitsleistungen.

Wir haben schon ganz kurz (S. 321) darauf aufmerksam gemacht, daß die im tierischen Organismus nachweisbaren Arbeitsleistungen im wesentlichen zweierlei Natur sind, nämlich die physikalisch-chemische Arbeit in allen Zellen und die mechanische Arbeit der Muskulatur, sei es die für die innere Arbeit bestimmte, wie die des Herzens, der Atemmuskeln, sei es die für die äußere Arbeit bestimmte, der quergestreiften Muskulatur. Diese Arbeiten werden, wie alle Arbeiten des Körpers auf Kosten der zugeführten chemischen Energie bestritten, und es ist hier noch die wichtige Frage zu behandeln, auf welchem Wege diese Transformation chemischer Energie in mechanische resp. osmotische vor sich geht. Diese Frage ist außerordentlich schwierig und erst in

*) Bei diesen Versuchen wurde nur der Nettoverbrauch für die Erhebung, also die Arbeit in physikalischem Sinne, gewertet, indem vorher der Verbrauch für die Zurücklegung der horizontalen Grundlinie der schiefen Ebene gesondert bestimmt und vom Verbrauchszuwachs beim Steigen abgezogen wurde. Er beträgt für Mensch von 80 kg pro Meter ebenen Weg etwa 0,05 Kal.

Umrissen zu beantworten. Infolgedessen können hier nur die wichtigsten Grundlagen behandelt werden.

Zum ersten ist es von großer Bedeutung, darüber klar zu werden, daß im allgemeinen die chemische Energie in allen Systemen nur dort in andere Energieformen transformiert wird, wo sie unmittelbar gebraucht wird. Wenn also die Nierenzelle osmotische Arbeit leistet, so ist es unumgänglich notwendig, daß die Umwandlung der chemischen Energie in dieser Nierenzelle selbst erfolgt; und ebenso kann die Muskelarbeit nur auf Kosten solcher Energieumwandlungen eintreten, die in der Muskelzelle selbst erfolgen. Es ist als gänzlich ausgeschlossen zu betrachten, daß etwa Energie irgendwelcher Art, sei es Wärme oder elektrische Energie, an einer anderen Stelle des Körpers erzeugt und zu dem arbeitenden System hintransportiert wird: wenn wir etwa Wärmeenergie annehmen wollten, so würde diese bei dem Transport unbedingt ihre Temperaturhöhe einbüßen und infolgedessen nach den Grundsätzen des zweiten Hauptsatzes zur Leistung irgendwelcher Mengen mechanischer Arbeit untauglich werden; nicht viel anders stünde es aber mit elektrischer Energie usw. Wir müssen uns also daran gewöhnen, daß alle arbeitenden Systeme in Bezug auf ihre Energieversorgung so gut wie gänzlich voneinander unabhängig sind. Wir müssen also von dem häufig gebrauchten bequemen Gleichnis absehen, daß wir etwa den menschlichen Körper als eine einheitliche Kraftmaschine auffassen können. Er ist vielmehr ein System von ungeheuer vielen sehr kleinen einzelnen Kraftmaschinen, deren jede ihre eigene Energiequelle in der zugeführten chemischen Energie, und deren jede ihren eigenen Arbeitsplan hat.

Neben dieser einen wichtigen Frage ist noch die zweite, bereits auf S. 326 kurz angedeutete, zu behandeln, ob die Energietransformation in dem arbeitenden Muskel auf derselben Basis beruht wie die einer kalorischen Kraftmaschine, d. h. ob die chemische Energie im Muskel zunächst quantitativ in Wärme übergeführt wird, und erst aus dieser Wärme dann in der

Art, wie es in einer Dampfmaschine oder einem Benzinmotor geschieht, mechanische Arbeit entsteht. Diese bisher meist ohne viel Kritik angenommene Anschauung ist indessen als widerlegt zu betrachten. Es sprechen viele Gründe gegen die Auffassung des Muskels als einer kalorischen Maschine, bei denen hier nur der allerwichtigste und wohl ausschlaggebende angeführt sein mag. Die Überführung von Wärme in mechanische Arbeit unterliegt durch den zweiten Hauptsatz der Thermodynamik sehr starken Beschränkungen. Sie ist nämlich abhängig von der Temperaturspannung zwischen der höchsten Temperatur des Energie liefernden Vorganges und der niedrigsten Temperatur, bei der sich der arbeitsleistende Vorgang vollzieht. Die Größe ist bei der Dampfmaschine die Spannung zwischen der Temperatur des Dampfes und des Kondenswassers, beim Benzinmotor die Spannung zwischen der Temperatur des explodierenden Benzinteilchens und der Temperatur des arbeitenden Motors. Wenn wir nun als die gegebene Temperaturspannung im Körper die Temperatur im Innern des Muskels und die niedrigste Temperatur der äußeren Haut annehmen, so kommen wir selbst beim Warmblüter zu einer Differenz von allerhöchstens 15°; und diese würde in keinem Falle ausreichen, um den für die Muskelmaschine gefundenen W i r k u n g s g r a d von mindestens 30% theoretisch zu rechtfertigen. Und wenn wir annehmen, daß bei der Oxydation der Stoffe im Muskel selbst eine etwas höhere Temperatur eintreten könnte, so würde doch selbst die Temperatur, die mit der Empfindlichkeit der lebenden Substanz noch verträglich wäre, also jedenfalls unter 100°, unter keinen Umständen einen Wirkungsgrad von 30% zulassen. Darüber hinausgehende Annahmen aber, die auf kurze Zeit hinaus sich erstreckende sehr hohe Temperaturen im Muskel bei der Verbrennung der Nährstoffmoleküle annehmen, sind unwahrscheinlich, und sind um so unwahrscheinlicher, als die Umsetzung der chemischen Substanzen des Körpers, wie wir es S. 294 näher auseinandergesetzt haben, aller Wahrscheinlichkeit nach überhaupt nicht durch eine einzige Verbrennung mit Erzeugung hoher Temperatur sich voll-

ziehen, sondern durch langsame Oxydationen, die ohne wesentliche Temperaturerhöhung verlaufen.

Wir müssen also von der Vorstellung, daß der Muskel eine kalorische Maschine ist, absehen und annehmen, daß die chemische Energie in einer anderen Transformation in mechanische Arbeit umgesetzt wird, die nicht so starken Beschränkungen unterliegt, wie der Umweg über die Wärme. Als ein Beispiel für solche Umwandlungen stellen sich uns die elektrischen Elemente dar, die unter besonders günstigen Bedingungen, wie z. B. beim Daniellelement, es gestatten, die chemische Energie über die elektrische in kinetische überzuführen, ohne daß auch nur der geringste Verlust an Wärme dabei eintritt. Es sind dies also sogenannte chemodynamische Maschinen, die mit einem theoretischen Wirkungsgrad von bis zu 100% arbeiten können. Bei anderen Kombinationen sind die Ergebnisse nicht so günstig: es tritt immer ein gewisser Verlust an Wärme ein; bei solchen Reaktionen ist eben die Verminderung der freien Energie oder, wie man sie auch nennt, die „maximale Arbeit" der Reaktion erheblich kleiner als die Umsetzung der Gesamtenergie, die als Arbeit + Wärme gemessen wird. Die Spannung zwischen dem Umsatz der Gesamtenergie und der maximalen Arbeit einer Reaktion hängt von mannigfachen Faktoren, wie der Temperatur, der Konzentration usw. ab, worauf wir hier nicht näher eingehen können, und von diesen Differenzen hängt eben der Wirkungsgrad aller dieser Reaktionen ab, d. h. die Möglichkeit, aus chemischer Energie mechanische zu erzeugen. Daneben entsteht immer, wie gesagt, sozusagen als Abfall bei dieser Energietransformation Wärme.

Als eine solche chemodynamische Maschine müssen wir also auch den Muskel auffassen: die chemische Energie der zugeführten Nährstoffe geht auf irgendeinem Wege zum Teil in mechanische Arbeit, zum Teil in Wärme über, und zwar, wie wir gesehen haben, in dem Ausmaße, daß etwa 40% der chemischen Energie in Arbeit übergehen können, die übrigen als Wärmeabfall auftreten.

Welcher Art die Transformation ist, die von der chemischen schließlich zur mechanischen Energie führt, ist bisher nicht sicher bekannt. Theoretisch könnte man, wie erwähnt, an elektrische Energie denken, doch haben wir dafür keinerlei Anhaltspunkte. Neuere Ansichten sprechen dafür, daß es kolloidale Zustandsänderungen (Quellungen) der Eiweißkörper des Muskels sind, in deren Folge sich der Muskel kontrahiert und dadurch Arbeit leistet. Dabei geht potentielle Energie der ungequollenen Proteine in freie Energie über. Die so geschaffene Muskelkontraktion wird dann durch Entquellung unter Energieaufwand wieder rückgängig gemacht, und dann ist der Muskel zu erneuter Arbeitsleistung fähig. Genauer auf diese, zwar wahrscheinliche, aber noch immer nicht exakt bewiesene Ansicht einzugehen, scheint mir nicht am Platze zu sein, um so mehr, als noch andere Erklärungsversuche bestehen, die z. B. die Oberflächenspannung oder die CO_2-Bildung durch die entstehende Milchsäure heranziehen (s. a. bei Muskel).

Es sei nur noch erwähnt, daß die Auslösung dieser arbeitsleistenden Kontraktion durch das Auftreten von Milchsäure bedingt ist, die dann in der zweiten Phase unter erheblicher Wärmebildung wieder verschwindet. Die Kontraktion selbst verläuft mit einer sehr geringen Wärmeabgabe, es wird hier die aufgehäufte Spannkraft der Kolloide mit einem Wirkungsgrad von fast 100% in Arbeit übergeführt (*Hill*).

In diesen Prozeß der Transformation chemischer Energie in kinetische treten nun alle Nährstoffe ein, die als solche zur Muskelarbeit herangezogen werden.

Alle älteren Ideen, die bald nur das Eiweiß, bald nur die Kohlehydrate als Quelle der Muskelenergie ansehen wollten, sind als widerlegt zu betrachten: nicht nur die großen Gruppen der Eiweißkörper, Kohlehydrate und Fette, sondern auch Alkohol, Milchsäure, Buttersäure usw., überhaupt jeder Stoff, der im Muskel oxydiert wird, kann zur Muskelarbeit ausgenützt werden, und zwar nach Maßgabe seines Energiewertes.

Ein qualitativer Unterschied zwischen den Nährstoffen existiert in dieser Hinsicht so wenig wie bei der Gesamtwärmeproduktion.

Die Fette und Kohlehydrate können sich in dieser Hinsicht auch quantitativ vollständig gemäß ihres Kaloriengehaltes vertreten, für sie gilt also das Gesetz der Isodynamie auch im Hinblick auf die Arbeitsleistung. Bei beiden Stoffgruppen steht also die maximale Arbeit, die sie bei der Verbindung mit Sauerstoff leisten können, in praktisch dem gleichem Verhältnis zum Umsatz der Gesamtenergie, d. h. der Wärme, die sie bei ihrer vollständigen Verbrennung ohne Arbeitsleistung erzeugen können, eben ihrem kalorischen Wert. Anders steht es bei den Eiweißkörpern. Sie zeigen die sogenannte spezifisch-dynamische Wirkung. Bei reichlicher Eiweißfütterung steigt (wenigstens bei über 27° C.) (S. 352) der Ruhewert, d. h. der Gesamtumsatz bei nur innerer Muskelarbeit, um 15—20%, es wird also für die scheinbar gleiche Arbeitsleistung ein erheblich größerer Betrag an Gesamtenergie umgesetzt. Nun haben wir schon S. 341 gesehen, daß in Wirklichkeit die Arbeitsleistung nicht die gleiche, sondern durch Darm-, Nieren- und sonstige Zellarbeit erhöht ist; dadurch findet also ein Teil der spezifisch-dynamischen Steigerung ihre Erklärung. Zur Erklärung der vollen Differenz reicht dies aber nicht aus: es bleibt bestehen, daß die Proteine bei gleichem Gesamtumsatz weniger zur Leistung von Arbeit beitragen als die Fette.

Es könnte also die Annahme gemacht werden, daß die Eiweißkörper bei der Oxydation an sich eine geringere Menge freier Energie hergeben als Fett und Kohlehydrate. Das wäre theoretisch durchaus möglich, ist aber sehr unwahrscheinlich, da *Zuntz* nachgewiesen hat, daß die Eiweißkörper, wenn man ihre Leistung auf die reine Steigarbeit berechnet, ebensogut energetisch ausgenützt werden, wie die Fette. Die spezifisch-dynamische Wirkung zeigt sich also nur im Ruhewert und kann eine viel einfachere Erklärung finden. Wir dürfen nämlich nicht vergessen, daß für die Muskelarbeit eben nur diejenige Menge an chemischer Energie verwertbar ist, die direkt in den Muskelzellen selbst transformiert werden kann. Alle Energieumsetzungen aber, die außerhalb des Muskels etwa in anderen Organen des Körpers vor sich gehen, können für die Muskelarbeit keinen Gewinn mehr mit sich bringen. Wird also irgendeine Substanz, bevor sie zu energetischen Zwecken in den Muskel eintritt, schon vorher in irgendeinem anderen Organe chemisch verändert, und eines Teiles

ihrer Energie beraubt, so kann sie naturgemäß für die Muskelarbeit nicht mehr in vollem Umfange nutzbar gemacht werden. Dies ist nun für die Eiweißkörper der Fall. Wir müssen annehmen, daß nicht die Eiweißkörper als solche im Muskel oxydiert werden, sondern nur ihre desaminierten Reste, und daß diese Desaminierung mithin in anderen Organen, namentlich aber in der Leber vor sich geht. Da nun fernerhin diese Desaminierung bereits mit einer geringfügigen Oxydation und damit einer Verminderung der freien Energie der Aminosäuren verbunden ist, so treten eben die Abbauprodukte der Eiweißkörper nicht mehr mit ihrem vollen Gehalte an freier Energie in das Muskelsystem ein und können deshalb nur eine geringere Arbeit leisten. Die bei der Vorbereitung der Eiweißkörper in anderen Organen abgespaltene Energie tritt dann nur in Form von Wärme auf; und aus diesen Gründen ist bei Eiweißfütterung der gesamte Energieumsatz des Körpers, der ja als Wärme erscheint, nicht unerheblich erhöht.

Der Fall, daß Stoffe im Körper zwar oxydiert werden, aber für die Muskelarbeit nicht voll nutzbar gemacht werden können, wie wir ihn hier bei den Eiweißkörpern angenommen haben, kommt nun zweifellos auch in anderer Weise vor. Alle die Vorgänge, die in anderen Zellsystemen als den Muskeln selbst vor sich gehen, erzeugen Wärme, ohne irgendwie der Muskelarbeit dienlich zu sein, und bilden auf diese Weise einen großen Bruchteil des sogenannten Ruhewertes in Wärmeeinheiten gemessen. In diese Oxydation und Wärmebildung können gelegentlich auch Stoffe hineingezogen werden, die man nicht als Nährstoffe bezeichnen kann, wie gewisse fremde chemische Substanzen, Gifte usw. Soweit sie im Körper oxydiert werden, geben sie auch Wärme ab; aber diese Wärme dient eben niemals zur Erzeugung von Muskelenergie, sondern wird ausschließlich als überschüssige Wärme abgegeben; es handelt sich stets um sehr geringe Werte.

5. Tierische Wärme.

Wenn wir nun zusammenfassend noch einmal das Entstehen der Wärmemengen im Körper betrachten wollen, so finden wir, daß sie zwar selbstverständlich in ihrer Gesamtheit den Umsetzungen chemischer Energie entstammen, aber doch auf ganz verschiedenen Wegen. Ein großer Teil der vom Körper gebildeten Wärme entstammt indirekt aus kinetischer Energie, die sich durch Reibung in Wärme umwandelt, nämlich beim ruhenden Körper der kinetischen Energie, wie sie vom Herzmuskel, den Atemmuskeln usw. gebildet wird, sowie fernerhin der gesamten Arbeit, die von den Zellen ge-

leistet wird. Der Gesamtbetrag aller dieser früher einmal geleisteten kinetischen, osmotischen usw. Energie geht durch Reibung in Wärme über und wird abgegeben. Diese Wärme möchte ich als die sekundäre oder Reibungswärme bezeichnen. Ein anderer großer Anteil der Wärme ist die primäre Wärme, die direkt aus chemischer Energie entsteht. Aber auch diese hat wiederum zwei Quellen. Die eine Wärme ist, wie wir gesehen haben, der notwendige Abfall bei der Transformation chemischer Energie in Arbeit, sie ist eben derjenige Anteil der chemischen Energie, der nicht als freie Energie auftritt, sondern nur als Verminderung der Gesamtenergie, eben als Wärme, und der z. B., wie wir gesehen haben, bei der Muskelarbeit etwa 60% der umgesetzten chemischen Energie beträgt Außerdem kommen aber in den inneren Organen des Körpers, also in allen Gruppen außerhalb der Muskulatur noch chemische Prozesse aller Art vor, die ganz unabhängig von irgendwelcher Zellarbeit nur den chemischen Zwecken des Organismus dienen, und bei denen chemische Energie direkt und unmittelbar durch irreversible Prozesse in Wärme übergeführt wird, ohne daß irgendeine Arbeit dabei geleistet wird. Diese primäre Wärme entstammt also insgesamt irreversiblen chemischen Prozessen; es ist dabei nur zu unterscheiden, ob sie sich bei Prozessen ohne jede Arbeit bildet oder neben irgendwelcher anderer mechanischer oder osmotischer Arbeit.

Es entsteht schließlich noch die letzte Frage, wie sich das Quantum der so gebildeten Wärme zu den Anforderungen des Wärmehaushaltes, also zum Wärmebedürfnis des Organismus verhält. Es wird ja jedenfalls im Ruhestoffwechsel immer eine beträchtliche Menge Wärme auf diesen verschiedenen Wegen erzeugt. Es fragt sich aber, was geschieht, wenn die Wärmeabgabe und damit das Wärmebedürfnis über die Norm hinausgeht, wenn man also z. B. das Tier in einen kälteren Raum bringt. Wenn dann gleichzeitig Muskelarbeit geleistet wird, wird die dabei entstehende abfallende Wärme unter allen Umständen groß genug sein, um das

Wärmebedürfnis des Tieres zu decken Anders aber steht es bei Körperruhe. Hier erhebt sich die Frage, ob das Tier die Möglichkeit besitzt, chemische Prozesse eigens zu dem Zwecke zu verstärken, um mehr Wärme zu erzeugen. Mit anderen Worten, ob es einen eigenen Wärmestoffwechsel gibt, ob also Regulationen vorhanden sind, die es bewirken, daß bei entstehendem größeren Wärmebedürfnis mehr Körperstoffe, also z. B. mehr Fett eigens zu dem Zwecke oxydiert wird, um größere Quantitäten Wärme zu erzeugen. Wenn das nicht der Fall ist, so müssen wir annehmen, daß auch das gesteigerte Wärmebedürfnis ganz ausschließlich nur durch Muskelarbeit gedeckt werden kann, die dann im Körper selbst durch Reibung in Wärme übergeht und so eine größere Produktion an Wärme erzeugt.

Mit absoluter Sicherheit können wir die Frage nicht beantworten, ob es einen eigenen Wärmestoffwechsel gibt, wohl aber mit sehr großer Wahrscheinlichkeit dahingehend, daß ein solcher nicht existiert, daß vielmehr die Steigerung der Wärmeproduktion stets als indirekt durch Arbeit entstanden aufgefaßt werden muß.

Innerhalb eines gewissen Temperaturintervalles geschieht die Wärmeregulation ausschließlich physikalisch. Nicht durch Regulierung der Produktion, sondern durch Regulierung der Abgabe paßt sich der Körper an derartig veränderte Bedingungen an. Steigt die Temperatur der Umgebung, so verringert sich nicht der Energieumsatz*), sondern es steigt die Wärmeabgabe, vor allem durch reichlichere Durchblutung, und damit Erwärmung der Haut, und durch vergrößerte Schweißsekretion und Wasserabgabe durch die Lungen**). Sinkt die Temperatur, so ziehen sich die Hautgefäße

---

*) Im Gegenteil erhöht er sich noch, weil das Herz mehr Arbeit leisten muß, und weil die Körpertemperatur steigt (S. 340).

**) Wie große Wärmemengen dadurch beseitigt werden können, geht daraus hervor, daß zur Verdampfung von 1 kg Wasser von 100° C. zu Dampf von gleicher Temperatur 580 Kal. nötig sind.

zusammen, damit weniger Wärme abgegeben wird, und die Wasserabgabe durch die Haut wird verringert.

Wenn aber die Temperatur weiter sinkt, wenn die physikalischen Regulationen nicht mehr imstande sind, die Wärme soweit zurückzuhalten, daß nicht die Abgabe in bedrohlicher Weise die Produktion überschreitet, so hat auch dann das Tier keine Möglichkeit, seinen Energieumsatz nur zum Zwecke der Wärmeproduktion allein zu erhöhen. (Im Gegenteil, es sinkt sein Umsatz noch erheblich, wenn seine Körpertemperatur sinkt.) Nur durch Arbeit allein, durch Muskelarbeit kann es dies erreichen*). Es bewegt sich, um mehr Wärme indirekt zu erzeugen, und wenn es gar nichts anderes tut, so fängt es heftig an zu zittern, was eine ziemlich erhebliche Muskelarbeit darstellt. Auch eine Erhöhung des Muskeltonus, also grobsinnlich nicht wahrnehmbare Arbeit, steigert den Umsatz im Muskel. Alle diese Arbeitsvorgänge zusammen bilden die chemische Wärmeregulation. Curaresierte oder narkotisierte Tiere, die sich nicht bewegen, gehen in der Kälte schnell zugrunde, weil ihre Eigentemperatur und damit ihr gesamter Umsatz zu stark sinkt. Es entsteht also hier die benötigte Wärme zweifellos auf dem Umweg über Muskelarbeit. Die Temperatur, wo die chemische Wärmeregulation die Hauptrolle spielt, liegt unterhalb 27° Grad C.

Ergänzend sei bemerkt, daß es gegen allzu hohe Umgebungstemperatur überhaupt keine Regulation mehr gibt; sobald die physikalische Regulation versagt, überhitzt sich das Tier und stirbt bald. Im Anschluß daran, daß es in Fällen, wo große Muskelarbeit geleistet wird, ohne daß die Energie wirklich zu äußerer Arbeit ausgenutzt wird, zu Wärmestauungen im Körper kommen kann, weil die Abgabe dieser großen durch Reibung im Körper entstandenen Wärmemengen für die physikalische Regulation zu schwierig ist. Dies beobachtet man vor allem bei steilem und schnellem Bergabgehen, das eine große Arbeitsleistung der Muskeln involviert, und außerdem noch das Übergehen großer Mengen von Bewegungsenergie in Wärme durch den gehemmten Fall des

---

*) Daß eine gewisse Erhöhung der Wärmeproduktion durch Eiweißfütterung eintreten kann, haben wir S 341. gesehen.

Körpers zur Folge hat (*N. Zuntz*). Bei sehr großen Anstrengungen kann dies auch dann eintreten, wenn tatsächlich äußere Arbeit geleistet wird. Auch hier ist kein Grund zu der Annahme, daß unter diesen Umständen ein spezifischer Wärmestoffwechsel aufgehört hätte, wenn er nicht mehr vonnöten wäre: im Gegenteil finden wir bei Muskelarbeit stets sehr schnell ein Überhandnehmen der Wärmeproduktion.

Jedenfalls ist die früher angenommene direkte Abhängigkeit des Muskelstoffwechsels vom Zentralnervensystem (chemischer Tonus), nicht vorhanden, die eine direkte Regulation des Umsatzes in den Muskeln herbeiführen könnte. Reize vom Zentralorgan aus können also nur Arbeitsimpulse sein. Dagegen scheint es eine Beziehung zwischen der Aufrechterhaltung des normalen Muskelstoffwechsels und dem Sympathicus zu geben (*Mansfeld*), da nach Ausschaltung dieser Nervenbahnen der Umsatz des ruhenden Muskets um 8—10% absinkt. Diese sympathische Innervation des Muskels scheint aber auch mit einer arbeitslosen Wärmeregulierung bei wechselnder Umgebungstemperatur nichts zu tun haben, da es sich dabei um eine Regulierung des Tonus handelt, und der Tonus sicherlich auch eine Arbeitsleistung darstellt.

Aus allen diesen Gründen können wir für die Entstehung der tierischen Wärme den Zusammenhang mit der Arbeitsleistung als das Normale ansehen: einen eigenen, nur auf die Bildung von Wärme gerichteten Stoffwechsel scheint es nicht zu geben.

Daß es unter abnormen Bedingungen anders sein kann, daß vielleicht im Fieber und bei echten Hyperthermien, z. B. nach Verletzung bestimmter Hirnteile („Wärmestich"), chemische Vorgänge auftreten, die ohne Muskelarbeit direkt Wärme produzieren, ist zum mindesten nicht erwiesen. Wahrscheinlich handelt es sich auch bei diesen Wärmestauungen einerseits um erhöhte Arbeit (Herz, Atmung, Muskelspannungen) und andererseits um Störungen der Wärmeabgabe.

III. Aufnahme und Transport der Nährstoffe.

Unter diesem Namen seien die Vorgänge zusammengefaßt, welche die chemische Vorbereitung der Nahrung, ihre Bewegung durch die Körpersäfte und den Austausch mit den Zellen bewirken. Es gehören also dazu die Verdauung und Resorption der flüssigen Nahrung, die Aufnahme des gasförmigen Nährstoffes Sauerstoff und die Abgabe der Kohlensäure durch die Atmung; der Transport durch das Blut (inkl. Lymphe), sowie der Austausch zwischen Blut, Gewebsflüssigkeit und Zellen.

I. Die Verdauungssekrete.

Die Verdauung ist ein chemischer Vorgang, der die Bestandteile der zugeführten festen und flüssigen Nahrung dem Stoffwechsel zugänglich macht. Dies geschieht durch Überführung in eine in den Körpersäften lösliche Form, sowie durch eine Aufhebung der spezifischen Struktur der Nahrungsstoffe (S. 275). Beides wird bewirkt durch eine Aufspaltung mit Hilfe von verschiedenen Fermenten, die in den Verdauungssekreten vorhanden sind. Die Verdauungssekrete werden von drüsigen Elementen sezerniert, die entweder in die Wand des Verdauungsschlauches selbst eingebettet, oder aber zu besonderen Organen zusammengeschlossen sind, die neben dem Darm liegen und ihr Sekret durch Gänge in den Darm ergießen. Da deren Wirkung die wichtigste Grundlage der Verdauung ist, wollen wir sie zuerst besprechen.

Die Nahrungsstoffe treten zuerst mit dem Speichel in Berührung, dann mit dem Magensaft, und endlich im Dünndarm mit verschiedenen Sekreten, nämlich dem Darmsaft selbst, dem Pankreassaft und der Galle. Vom Dickdarm abwärts spielen die Sekrete keine wesentliche Rolle mehr, hier herrschen rein resorbierende Vorgänge neben den Bakterienwirkungen vor.

1. Der Speichel.

Der Speichel ist das Gemisch der Sekrete einiger Drüsen, die beim Menschen als Glandula Parotis, Gl. Submaxillaris und Gl. Sublingualis benannt werden. Er ergießt sich in die Mundhöhle und kommt dort mit der Nahrung in Berührung. Seine Funktion ist im wesentlichen eine mechanische: er dient dazu, die Brocken der Nahrung beim Kauen schlüpfriger zu gestalten, und dadurch das Schlucken zu erleichtern. Zu diesem Zwecke wird er namentlich beim Kauen trockener und voluminöser Nahrung, z. B. bei Pflanzenfressern, in enormer Menge sezerniert und verbraucht. Bei Rindern kann die Sekretion in 24 St. bis 60 Liter betragen, gegen ca. 1 L. beim Menschen.

Daneben tritt seine chemische Funktion, die er einem Gehalt an Amylase verdankt, in den Hintergrund, die sich ohnehin nur auf Stärke beschränkt. Immerhin kann man eine Bildung von Zucker aus Stärke durch den Speichel der meisten Tiere nachweisen. Bei einigen, wie z. B. dem Hund, fehlt aber die Speichelamylase, die man überflüssigerweise mit dem besonderen Namen Ptyalin bezeichnet hat, vollkommen.

Chemische Eigenschaften des Gesamtspeichels:

Farblose schwach fadenziehende Fl. von leicht alkal. R.; Sp. G. ca. 1,005 · $\triangle = 0{,}07$—0,3. An Salzen hauptsächlich NaCl zu ca. 0,2 %, daneben Alkaliphosphate usw., sowie auffallend viel K. Ein sehr merkwürdiger Bestandteil des Speichels des Menschen und Hundes ist das Rhodan (S. 27). Bei Pflanzenfressern fehlt es. Die organischen Stoffe, etwa 0,5 %, sind fast nur Proteine, und zwar vorwiegend Mucin.

Der Gesamtspeichel ist ein Gemisch zweier Arten von Drüsensekreten, die auch zwei verschiedenen Drüsentypen entsprechen, nämlich eines schleimigen, viel Mucin enthaltenden, und eines serösen, Eiweiß und Fermente enthaltenden Sekretes. In der Parotis wird nur das seröse, in den kleinen Munddrüsen nur das muköse Sekret gebildet, während die anderen Speicheldrüsen beide Zelltypen enthalten. Auch die Sekretion beider Sekrete ist verschieden, die seröse hängt im wesentlichen von zentralen Nerven (Chorda tympani,

Glossopharyngeus) ab, während der Sympathicus die Sekretion des Schleimes reguliert. Durch Reizung der zentralen Nerven erhält man also ein seröses, des Sympathicus ein schleimiges Sekret. Durch das Wechselspiel beider Nerven kann nun im Leben die jeweilige Menge und Zusammensetzung des Sp. eine sehr wechselnde sein.

Nach den Untersuchungen von *Pawlow* an Fistelhunden folgt sie den verschiedenen Reizen, die durch die aufgenommene Nahrung gesetzt werden, durch Reflexe in der Art, daß eine gewisse Zweckmäßigkeit ersichtlich wird. Um nur einige Beispiele herauszugreifen, wird bei trockener Nahrung (Brot) viel und vorwiegend schleimiger Speichel sezerniert, um den trockenen Bissen ordentlich einzuhüllen (Gleitspeichel), andererseits bei saurer, salziger usw. Nahrung ein reichlicher wässeriger Sp. (Verdünnungsspeichel) usw.

Auch durch psychische Reize, Anblick oder Geruch von Speisen wird die Speichelsekretion angeregt, ebenso durch mechanische, wie namentlich Kauen. Die Sekretion selbst ist nicht ein Akt einfacher Filtration oder dergl., sondern eine spezifische Tätigkeit der Drüsenzellen. Auf diese Fragen können wir erst später im Zusammenhang eingehen.

2. Der Magensaft.

Der Magensaft zeichnet sich durch zwei streng spezifische Bestandteile aus: das Pepsin und die freie Salzsäure. Daneben finden sich außer Salzen, vor allem Chloralkalien, noch zwei weitere Fermente, nämlich eine Lipase und das Lab, das mit dem Pepsin eng zusammenhängt, nach einer viel geteilten Meinung sogar mit ihm identisch sein soll. Milchsäure kommt nur im gärenden Mageninhalt, niemals im normalen Safte vor. Außerdem wird noch von verschiedenen Drüsen Schleim gebildet. Die Salzsäure wird von den Belegzellen der Fundusregion erzeugt. Ihre Menge beträgt etwa 0,5%. Neben der freien HCl finden sich noch geringe Mengen an Eiweißkörper locker gebunden, die zur titrierbaren „Azidität“ des Magensaftes mit beitragen.

Die Sekretion der HCl bietet noch manches Rätsel. Es wird ein erheblicher Teil des Chlorvorrates des ganzen Körpers bei der Verdauung in Anspruch genommen, aber nicht mehr als 20%. Dann hört die Sekretion auf (*Rosemann*). Vor der Sekretion wird Cl im Magen gespeichert, aber nicht genug, es muß Chlor aus Geweben (Haut?) herangezogen werden. Es wird dann vom Darm wieder resorbiert.

Das Pepsin und das Lab werden ausschließlich von den Hauptzellen des Fundus und von den Pylorusdrüsen sezerniert.

Pepsin wirkt aber nur bei ziemlich starker Azidität (S. 229); Magensaft verdaut also nur, wenn er sauer ist. [H$^{\cdot}$] in der Norm = 3—9 • 10^{-2}. Dies führte man früher allgemein darauf zurück, daß das P. nicht selbst erzeugt wird, sondern seine Vorstufe, das Pepsinogen, das erst durch Säuren in P. übergehen sollte. Doch scheint die Annahme einer besonderen Substanz überflüssig, es gibt eben eine unwirksame und eine wirksame Form des Pepsins selbst, wahrscheinlich auf Grund einer Salzbildung.

Die Lipase wird in den Fundusdrüsen erzeugt; ferner zeigen einige Herbivoren, auch das Schwein, noch eine geringe Sekretion von Amylase, die meist in Drüsen der Cardia gebildet wird.

Die Sekretionsbedingungen des Magens sind mit großem Eifer erforscht worden, seitdem es *Pawlow* gelungen ist, durch geniale Operationen seine Sekretion ohne jede Berührung mit der Nahrung zu studieren.

Entweder bildet man aus einem Teile der Schleimhaut einen eigenen, von Speiseröhre und Darm abgeschlossenen Blindsack, den sog. kleinen Magen, oder aber man legt eine Magenfistel und eine Ösophagusfistel an und füttert dann das Tier. Dann fällt die verschluckte Nahrung immer wieder aus der Ösophagusfistel heraus, und man kann die Magensekretion aus der Fistel messen und näher untersuchen. Diese Methode nennt man die der „Scheinfütterung".

Die Verhältnisse der Magensekretion sind sehr verwickelt und noch nicht völlig aufgeklärt. Man kann in der Hauptsache drei Mechanismen unterscheiden, nämlich die direkte Reizung von der Magenschleimhaut her, die Reizung von der Blutbahn aus durch Hormone, und endlich Reize, die der Vermittlung des zentralen Nervensystems bedürfen.

Der Angriffspunkt der Wirkung der direkten chemischen Reize liegt wahrscheinlich nur in der Pars pylorica. Mechanische Reize sind unwirksam. Wasser und Salze haben keinen starken Einfluß, wohl aber Eiweißabbauprodukte und die Extraktivstoffe des Fleisches, Alkohol, schwache organische Säuren, Speichel, Galle. Die Bedeutung des Sekretionsreizes bei den gebräuchlichen Nahrungsmitteln ist aber wiederum verschieden, je nachdem man die Menge des Saftes

oder seine peptische Wirkung zum Maßstab nimmt. Diese laufen durchaus nicht parallel: so gibt Fleisch mehr Saft als Brot, Brot aber stärker peptischen Saft. Diese Beziehungen entsprechen nach *Pawlow* genau den physiologischen Anforderungen. *Arrhenius* hat versucht, die Verhältnisse zwischen zu verdauender Menge und Verdauungstätigkeit in mathematische Formeln zu bringen.

Fett wirkt stark hemmend, aber nicht direkt vom Magen aus, sondern erst vom Duodenum. Auch andere Stoffe wirken analog.

Die Erregung von der Blutbahn aus ist noch wenig geklärt. Die Schleimhaut des Pylorus und Duodenums soll ein dem Sekretin (S. 232) analoges Hormon enthalten, das sich aber auch in pflanzlichen Nahrungsmitteln, z. B. Spinat, vorfindet (*Bickel*). Diese Hormone wirken auch bei intravenöser resp. subkutaner Einführung.

Das Gebiet der nervösen Regulation der Magensekretion schließlich hängt eng mit allgemeinen Problemen der Nervenphysiologie zusammen, so daß es hier nicht genauer behandelt werden kann. Nur einige Hinweise seien gegeben.

Der eigentliche Beherrscher dieser Regulationen ist der Vagus, wenn auch daneben noch Einflüsse des Sympathikus und der autonomen Zentren des Magens selbst mitwirken.

Die Sekretion an sich ist von allen nervösen Einflüssen unabhängig: *Bickel* hat am nervenlosen Magen Sekretion beobachtet, aber eine kontinuierliche, nicht eine zweckvoll abgestimmte. Die regulierende Funktion der Nerven beruht also z. T. jedenfalls darauf, daß sie die Abscheidung der in den Drüsenzellen gebildeten Stoffe verhindert und nur hin und wieder nach Bedarf zuläßt, wenn nämlich Nahrung in den Magen gelangt. Dagegen ist die Produktion der spezifischen Stoffe in den Zellen eine dauernde. Neben dieser allgemeinen Regulation ist aber der Vagus der Übermittler ganz spezieller Reflexe, welche eine sehr weitgehende Verfeinerung der Anpassung der Magensekretion an ihre Aufgabe, nämlich die Eiweißkörper zu verdauen, bewirken. Es gehen sekretionsbefördernde Reflexe von der Mundschleimhaut aus, die mit der Berührung der Schleimhäute, mit dem Kauakte usw. in Verbindung stehen. Diese bewirken schon

vor der Berührung der Nahrung mit der Magenwand selbst eine vorbereitende Saftsekretion, die primäre Sekretion, die nach Vagusdurchschneidung nicht eintritt. Diese Reflexe können aber auch rein psychisch durch Vermittlung des Großhirns ausgelöst werden. So bewirkt Anblick und Geruch des Essens, ja der bloße Gedanke daran, bereits eine Sekretion, ebenso das Öffnen einer bestimmten Tür, ein bekannter Ton, der erfahrungsgemäß mit der Fütterung zusammenhängt usw. Andere psychische Erregungen, Schreck, Ärger, Schmerz hemmen die Sekretion. Es sind dies die „bedingten Reflexe“ *Pawlows*, die den Einfluß des „Appetits“ auf die Verdauung verständlich machen.

Große Hunde liefern dabei 5—15 ccm pro Minute; die Sekretion kann 3 Stunden andauern. Diese vorwiegend an Tieren mit operierten Mägen erhobenen Befunde werden durch Experimente an Menschen mit Magenfisteln im wesentlichen bestätigt. Es handelt sich dabei um sehr zweckmäßige Anpassungen, die eine Bereitstellung von wirksamem Magensaft dann bezwecken, wenn er zur Verarbeitung aufgenommener Nahrung gebraucht wird.

3. Der Darmsaft.

Der Darmsaft enthält an wesentlichen Bestandteilen einige Fermente, und zwar geringe Mengen Amylase, reichlich Maltase, ferner Invertase, die (von tierischen Sekreten) nur in ihm vorkommt, sowie Lipase. Laktase findet sich bei Karnivoren und Omnivoren, bei Pflanzenfressern nur bei jungen saugenden Tieren. Das wichtigste Ferment des Darmsaftes ist aber das Erepsin, das bei der Verdauung eine sehr große Rolle spielt. Echte Proteasen enthält der Darmsaft nicht, wohl aber findet sich in der Darmschleimhaut die Enterokinase, die zur Aktivierung des Pankreastrypsins unentbehrlich ist. Die sonstigen Bestandteile des Darmsaftes sind die üblichen: Salze, Eiweiß, sowie Schleim, der von den Becherzellen geliefert wird. Die Reaktion ist durch ca. 0,4% Soda schwach alkalisch, mit einer Wasserstoffzahl von ca. 10^{-8}.

Die Fermente des Darmes werden von den *Lieberkühn*schen Drüsen sezerniert, die dem Dünndarm in seiner ganzen Länge eigentümlich sind. Über die Sekretionsverhältnisse ist wenig Sicheres bekannt. Jedenfalls spielen chemische Reize, der übertretende Magensaft, sowie Seifen, die sich aus den Fetten bilden, eine erregende Rolle.

Das Sekret der *Brunner*schen Drüsen im Duodenum

weicht insofern vom Dünndarmsekret ab, als es Pepsin enthält, kein Erepsin, sonst aber dieselben Fermente wie der Darmsaft.

4. Der Pankreassaft.

Neben dem Magensaft spielt das Sekret des Pankreas bei der chemischen Umwandlung der Nahrung die wichtigste Rolle.

Es ist sowohl bei Tieren wie an Menschen mit Fisteln in großer Reinheit erhalten worden. Bei einem Menschen betrug seine Menge etwa 700 ccm per Tag. Es enthält etwa 1% Trockensubstanz, von der etwa die Hälfte organischer Natur. Es ist schwach alkalisch. Besondere Substanzen weist der Saft nicht auf, außer den sehr wichtigen Fermenten. An diesen enthält er vor allem drei: Das Trypsin, eine Amylase inkl. Maltase und eine Lipase.

In einzelnen Fällen kommt noch eine Lactase vor; ferner findet sich auch Erepsin. Dagegen ist die „labende" Funktion des P. nicht einem besonderen Labferment, sondern dem Trypsin zuzuschreiben.

Jedenfalls ist der Pankreassaft imstande, nach seinem Eintritt in den Darm sehr energisch auf alle Nahrungsstoffe einzuwirken, indem die Lipase die Fette, die Amylase die Stärke, das Trypsin die vom Pepsin vorbereiteten Eiweißkörper angreift.

Wahrscheinlich werden alle drei Fermente in der Drüse als Zymogene gebildet, am sichersten ist es beim Trypsin, das in reinem Fistelsekret ausschließlich in inaktiver Form zu finden ist. Sobald es aber mit der Darmschleimhaut in Berührung tritt, wird es durch die Kinase des Darmes in aktives Trypsin übergeführt. Näh. über diesen Mechanismus s. S. 231.

Die Sekretionsverhältnisse des P., die besonders von *Pawlow* studiert worden sind, sind außerordentlich interessant. Nach neueren Untersuchungen verläuft die Regulation der Pankreassekretion auf zwei verschiedenen Wegen, einem nervösen und einem chemischen.

Wenn man aus der Darmschleimhaut mit schwacher HCl ein Extrakt herstellt und dieses Tieren injiziert, so tritt eine erhebliche Steigerung der Pankreassekretion

ein. Dafür macht man einen besonderen Stoff verantwortlich, das Sekretin, das in der Schleimhaut vorhanden ist, und in der Norm durch den Zutritt des sauren Chymus aus dem Magen freigesetzt und zu einer erregenden Wirkung befähigt wird. Ähnlich wie HCl wirken auch Alkohol und Seifen. Es wäre also das Sekretin eine im Stoffwechsel entstehende, spezifische Substanz zur Regulierung der Funktionen, ein Hormon, wie auch das Adrenalin eines ist*). Je mehr also des sauren Chymus in den Darm eintritt, desto intensiver wird die Sekretion des P., was den Tatsachen entspricht. Außer dieser chemischen Regulation gibt es aber noch eine nervöse, die zum Teil auch vom Großhirn abhängig ist und in den Bahnen des Vagus und des Splanchnicus verläuft. Jedenfalls ist die Pankreassekretion direkt abhängig von der Menge Salzsäure, die in das Duodenum übertritt.

Neben diesen die Sekretion im allgemeinen fördernden Reizen, von denen also der saure Chymus die Hauptrolle spielt, hat aber *Pawlow* noch viel weitergehende Anpassungen aufgedeckt, die sich auf die Qualität des P., speziell seinen relativen Gehalt an den einzelnen Fermenten erstrecken. Wenn *Pawlows* Ergebnisse in vollem Umfange richtig wären, was allerdings heftig bestritten wird, so wäre das Pankreas beinahe einem denkenden Wesen gleichzusetzen. Denn es produziert, um es kurz zu sagen, immer gerade das an Fermenten, was für den speziellen Zweck, die Nahrung zu verdauen, am nötigsten gebraucht wird. Ist die Nahrung sehr fettreich, steigt der Gehalt an Lipase, ist sie reich an Stärke, der an Amylase, und enthält sie viel Eiweiß, so treten reiche Trypsinmengen auf. Und diese relativen Mengen sollen sich fast sklavisch genau an die relativen Mengen der einzelnen Nahrungsstoffe anpassen. Wie gesagt, werden diese Ergebnisse nicht in vollem Umfange anerkannt, aber jedenfalls steht fest, daß die Sekretion des P. in einem sehr hohen Maße die Gebote der Zweckmäßigkeit erfüllt, die für die Verdauung nötigen Fermente zuliefern. Und das Resultat ist jedenfalls das, daß in sehr kurzer Zeit eine sehr energische Aufspaltung der Nahrungsstoffe im Darm eintritt, so daß sie fast restlos resorbiert werden können.

Daß dem Pankreas außer dieser sekretorischen Funktion noch eine zweite wichtige Rolle beim Zuckerumsatz zukommt, werden wir im Kap. Innere Sekretion sehen.

---

*) Über seine chemische Natur ist noch nichts Sicheres bekannt. Vielleicht besteht es zum Teil aus Cholin.

5. Die Galle.

Die Galle ist ein Sekret der Leberzellen, das in der Gallenblase ein Reservoir hat. Diese sezerniert nur Schleim, der sich dem Lebersekret beimengt. Das reine Lebersekret ist also nur aus Gallengangfisteln zu gewinnen, nicht aus der Gallenblase.

Die Galle des Menschen enthält etwa 3% feste Stoffe, und zwar neben verschiedenen Salzen zahlreiche organische Stoffe, so Cholesterin, Lecithin, Schleim, Fett usw. Die charakteristischen Substanzen der Galle sind die Gallenfarbstoffe, welche als Derivate des Blutfarbstoffes aufzufassen sind, und die Gallensäuren, die wohl aus Cholesterin entstehen.

Die Bedeutung der Galle für die Darmverdauung ist kompliziert und noch nicht in allen Punkten geklärt. Eine direkte verdauende Tätigkeit entfaltet sie nicht, da sie von Fermenten, wenn überhaupt, nur eine geringe Menge Amylase enthält.

Eine ihrer Wirkungen ist klar, und auch wohl die wichtigste. Sie bezieht sich auf verschiedene Stadien der Fettverdauung. Sobald sich geringe Mengen von Fettsäuren gebildet haben, geben diese mit gallensauren Salzen Seifen, die nun wieder mit Fetten eine sehr feine Emulsion bilden, also die Fette in den zur Spaltung günstigsten Zustand versetzen. Die gallensauren Salze haben ferner bei vielen anderen Substanzen die Fähigkeit, deren Unlöslichkeit in Wasser in eine scheinbare Löslichkeit (Hydrotropie nach *Neuberg*) zu verwandeln, die sie zur Resorption geeignet macht. Ferner aber sind die gallensauren Salze ein Mittel, um die Lipase sehr energisch zu aktivieren, sie aus dem Zymogenzustand in aktive Form überzuführen und ihre Wirkung mächtig zu steigern. So ist also die Galle für die Fettverdauung wesentlich. Ferner aber scheint sie eine ähnliche, wenn auch schwächere Wirkung auf das Trypsin zu haben. Endlich wirkt die Galle noch direkt erregend auf die Darmperistaltik.

Erwähnt sei noch, daß die Galle nicht nur als ein die Verdauung unterstützendes Sekret aufgefaßt werden darf. Sie ist vielmehr auch ein Exkret, indem sie die Produkte, welche in der Leber entstanden sind, in den Darm ausscheidet, soweit diese nicht direkt in die Blutbahn abgegeben werden. Die

Leber hat auch die Funktion, körperfremde Stoffe zu entgiften, und diese Substanzen werden z. T. mit der Galle in den Darm ergossen und mit dem Kote entfernt. Auf diese Weise erklärt sich die sehr komplizierte Zusammensetzung der Galle.

Die Sekretion der Galle ist ungenügend untersucht. Sicher ist, daß Galle selbst bei Einbringung in den Darm die Lebersekretion anregt, und daß Verdauungsprodukte der Nahrung denselben Effekt haben. Namentlich Fleischnahrung steigert die Gallensekretion, wobei die Albumosen die Hauptrolle spielen; ferner Fette, Seifen. Die Reize gehen nur vom Duodenum aus. Indessen wird die Galle im Gegensatz zu allen anderen Sekreten kontinuierlich, wenn auch mit gewissen Verstärkungen einige Stunden noch Nahrungsaufnahme, abgegeben, was jedenfalls auch mit ihrer Bedeutung als Exkret zusammenhängt. Für diesen dauernden Fluß bietet eben die Gallenblase das Reservoir dar. Ein Teil der Galle wird vom Dünndarm her wieder resorbiert, und regt dann die Lebersekretion wieder an.

II. Die Verdauung.

Die Verdauung an sich ist ein chemischer Vorgang, die Veränderung der Nahrung, um sie zur Resorption vorzubereiten. Indessen spielen sich diese Vorgänge nicht nur an verschiedenen Schauplätzen ab, sondern auch auf demselben Terrain muß die Nahrung hin und her bewegt werden, um mit den Verdauungssäften in möglichst intensiver Weise in Berührung zu kommen.

Es spielen also bei der Verdauung auch eine ganze Reihe mechanischer Momente mit, die an sich sehr wichtig sind. Es handelt sich dabei in der Hauptsache um den Kauakt, den Schluckakt, die Magenbewegungen und die Darmperistaltik. So wesentlich diese Dinge für die Physiologie der Verdauung sind, so muß doch an dieser Stelle, wo es sich nur um die physiologische Chemie handelt, ihre Besprechung unterbleiben.

Die Verdauung der Nahrung hat zwei wichtige Veränderungen zum Ziel. Sie soll einerseits aus den unlöslichen Bestandteilen lösliche resp. resorptionsfähige bereiten, und soll außerdem, vor allem bei den Eiweißkörpern, durch weitergehende Spaltung die Spezifität der Nahrung aufheben. Die chemischen Vorgänge, um die es sich hierbei handelt, sind ausschließlich solche einer hydrolytischen Spaltung, einer Zertrüm-

merung der größeren Moleküle unter Aufnahme der Elemente des Wassers. Weitergehende Veränderungen, wie z. B. Oxydationen, finden durch die Kräfte des Darmes selbst nicht statt: dagegen bewirken die Bakterien des Darmes vom Ileum abwärts höchst komplizierte Umsetzungen, die insofern auch für die eigentliche Verdauung von Bedeutung werden können, als ein Teil der durch diese Gärungen gebildeten Stoffe ebenfalls noch resorbiert wird, und diese teils als Nährstoffe, teils als Giftstoffe in den Stoffwechsel gelangen. Bei Tieren mit mehrhöhligem Magen (z. B. Wiederkäuer) finden solche Gärungsprozesse in großem Umfange im Pansen statt.

Durch das Zusammenwirken der verschiedenen Fermente des Darmtraktus erleiden die Nahrungsstoffe in großen Zügen folgende Umwandlungen:

Die Kohlehydrate werden durchweg bis zu den Monosen gespalten, soweit sie überhaupt den Säften des Darmes zugänglich sind. Sowohl Stärke, als auch Rohr- und Milchzucker werden in dieser Weise verändert, die übrigen Kohlehydrate, wie Zellulose, Pentosane usw. werden ausschließlich durch Gärungsvorgänge im Dickdarm abgebaut.

Die Fette werden zum kleinen Teil nur emulgiert, und als solche resorbiert, zum größeren Teil in Glycerin und Fettsäuren gespalten. Von der Verdauung der Phosphatide wissen wir sehr wenig.

Die Nukleoproteide werden bis zu den Nukleinsäuren abgebaut, z. T. in dieser Form resorbiert, z. T. werden aber auch diese noch etwas, vielleicht bis zu den Nukleosiden gespalten.

Die umfänglichsten Veränderungen gehen an den Proteinen vor sich. Diese werden in einer Reihe von Stufenreaktionen schließlich bis zu den einfachen Bausteinen gespalten. Diese sind im Darm ohne Zweifel vorhanden; in welchem Maße daneben auch noch höhere Komplexe, Polypeptide oder Peptone erhalten bleiben, können wir zahlenmäßig nicht festlegen.

Die Salze, die bei der Aufnahme in Bindung an den Proteinen usw. sind, werden bei diesen Spaltprozessen losgelöst und in freier Form resorbiert, ebenso

wie die direkt aufgenommenen. Chemische Änderungen weitergehender Art werden an ihnen nicht vorgenommen. Auf die einzelnen Abschnitte des Verdauungsschlauches verteilen sich die Abbauprozesse wie folgt:

Im **Munde** werden ganz ausschließlich Kohlehydrate, Stärke resp. Glykogen durch die Amylase und Maltase angegriffen. Es bildet sich dabei Traubenzucker. Alle sonst etwa beobachteten Veränderungen der Nahrungsstoffe sind auf geringfügige Bakterienwirkungen zu beziehen. Diese Veränderungen der Kohlehydrate setzen sich nun nach dem Verschlucken der Nahrung im **Magen** noch eine Zeitlang fort. Denn die Speichelamylase, die mit der Nahrung verschluckt wird, hält sich solange in dem Speisenbrei, als dieser noch alkalisch reagiert, bis also allmählich durch die Magenbewegungen der saure Magensaft ihn durchtränkt und seine alkalische Reaktion vernichtet. Dabei entstehen natürlich Alkalichloride, die nun die Fähigkeit haben, die Tätigkeit der Speichelamylase zum Schluß noch ganz wesentlich zu erhöhen. Es findet also im Magen noch eine ganz beträchtliche Spaltung von Stärke statt. Bei einigen Herbivoren sezerniert auch der Magen eine Amylase, welche dabei noch mitwirkt*). Schließlich aber erlischt die Tätigkeit der Amylase. Die Fette werden im Magen durch die Lipase zum Teil verseift. Die Hauptwirkung aber betrifft die Eiweißkörper. Fast alle Proteine der Nahrung werden durch Pepsin in salzsaurer Lösung angegriffen. Nur einige wenige, wie z. B. Keratin, Mucin, die Protamine machen davon eine Ausnahme. Bei der Pepsinspaltung entstehen Abbauprodukte der Proteine, die noch komplexer Natur sind, und im wesentlichen den Charakter der Peptone tragen. In die heutigen Anschauungen (S. 172) übersetzt, will das heißen, daß einige Eiweißkörper durch Pepsin anders, vielleicht weniger tiefgreifend gespalten werden, als durch Trypsin. Jedenfalls aber findet eine ganz tiefgehende

*) Bei roher Pflanzennahrung spielen auch die mit der Nahrung verschluckten Fermente, z. B. die der Samen, eine nicht ganz unerhebliche Rolle im Magen.

Spaltung niemals statt: Wohl können Polypeptide bei der Pepsinwirkung entstehen, aber niemals freie Aminosäuren, da kein einziges Polypeptid vom Pepsin in seine Komponenten gespalten werden kann. Es entstehen also ausschließlich Gemische von Polypeptiden oder noch höheren Komplexen.

Da nun auch das Trypsin die meisten Eiweißkörper in der Art angreift, daß zunächst Polypeptide entstehen, so scheint auf den ersten Blick die Magenverdauung eine überflüssige Komplikation darzustellen, da ja die Darmverdauung allein dasselbe leisten könnte. Indessen ist dies doch nicht der Fall. Zwar ist die Magenverdauung in der Tat nicht unbedingt notwendig, da Tiere und Menschen mit total entferntem Magen auch noch leidlich gut verdauen können, aber unwichtig ist sie deshalb doch nicht: abgesehen davon, daß dem sauren Magensaft an sich eine nicht unbedeutende Schutzwirkung gegen pathogene und fäulniserregende Mikroben zukommt. Denn eine Reihe von Eiweißkörpern zeigen eine ziemlich erhebliche Resistenz gegen Trypsin, die ihre Aufschließung zum wenigsten in der kurzen Zeit, die zur Verdauung zur Verfügung steht, erschweren würde. Da hilft nun das Pepsin insofern, als diese Resistenzen gegen seine Wirkung nicht vorhanden sind, und andererseits die Produkte seiner Wirkung ihrerseits gegen Trypsin durchaus empfindlich sind. Speziell gilt dies für das Kollagen, sowie für einige Proteine, die noch den genuinen Artcharakter tragen, wie z. B. Serumeiweiß, die gegen Trypsin ziemlich resistent sind, deren Widerstand aber schon durch eine ganz oberflächliche Pepsinwirkung gebrochen wird. Selbst dann also, wenn die Pepsinverdauung, wie dies sicher zum Teil der Fall ist, nur bis zu den Acidalbuminen geht, ist sie eine gute Vorbereitung für die weitere Verdauung im Darme. Ferner sind die durch den Magensaft gebildeten Albumosen usw. ganz besonders leicht durch Erepsin angreifbar.

Die Funktion des Labfermentes beruht auf der Gerinnung der zugeführten Milch. Mit dieser Ausflockung ist insofern eine Verbesserung der Milchverdauung verbunden, als feste Eiweißkörper ganz allgemein vom Pepsin besser angegriffen werden, als Lösungen (*Abderhalden*). Wenn die Ansicht recht hat, daß Lab und Pepsin identisch sind, so wäre die Gerinnung nur die erste Stufe der Kaseinverdauung.

Bei der außerordentlich energischen Wirksamkeit des Pepsins erhebt sich nun die Frage, warum sich denn der Magen nicht selbst verdaut. Über diese Frage ist unendlich viel ohne greifbares Resultat gearbeitet worden. Sicher ist, daß die tote Magenschleimhaut ganz glatt verdaut wird, und daß dasselbe an einzelnen Stellen im Magen geschieht, wenn durch Krankheitsprozesse (Ulcus) oder durch experimentelle Schä-

digung einzelne Partien der Schleimhaut zur Nekrose kommen. Wahrscheinlich ist also weder die Annahme, daß die schützende Schleimdecke, noch die, daß Antipepsine der Schleimhaut den Schutz gewähren, ausreichend, sondern man muß wohl an eine Eigentümlichkeit der lebenden Substanz denken, die sie gegen Pepsin fest macht. Gegen Trypsin ist jedenfalls lebende Substanz so gut wie völlig resistent (s. u.).

Nach Beendigung der Magenverdauung gelangt nun das Gemisch, das man als **Chymus** bezeichnet, durch den Pylorus in den Darm. Dabei ist auch die Dauer des Verweilens der einzelnen Nahrungsbestandteile im Magen sehr verschieden. Am schnellsten verläßt ihn das Wasser. Der Übertritt der verdauten Mengen geschieht nicht in kontinuierlichem Strome, sondern in einzelnen „Güssen", weil sich nach jedem Durchtritt des sauren Breies der Pylorus durch einen Reflex schließt und sich erst wieder öffnet, wenn das Duodenum frei von saurem Chymus ist. Auch der Übertritt von Fett in den Darm bewirkt einen reflektorischen Pförtnerverschluß. Das durchgetretene Gemisch ist durchtränkt mit Salzsäure und Pepsin, enthält ferner Fett, Stärke und ihre Abbauprodukte, event. Cellulose usw., Reste unveränderten Eiweißes sowie Albumosen und Peptone. Dieses Gemisch soll nun also den Fermenten des Darmes dargeboten werden. Dazu ist es nun in dieser Form ungeeignet. Die saure Reaktion würde die Wirkung aller Darmfermente völlig aufheben.

Sollen also die Darmfermente Trypsin, Erepsin usw. in volle Wirksamkeit treten, so muß die saure Reaktion des Gemisches zunächst schwach alkalisch gemacht werden. Dazu dient die Sekretion des Darmes selbst, sowie das sehr bald hinzutretende Pankreassekret und Lebersekret, die sämtlich schwach alkalisch sind. Es wird dadurch die schädliche Säure neutralisiert und gleichzeitig dem Gemisch eine schwache Alkalinität verliehen, die für die Wirkung des Trypsins optimal ist, nämlich eine Wasserstoffzahl von 10^{-8}. Soweit also das Gemisch vollkommen flüssig ist, wird in ihm auch in demselben Maße, wie die Acidität verloren geht, auch die Wirkung des Pepsins aufgehoben.

Trotzdem aber läßt sich im ganzen Darmtraktus bis in

den Dickdarm hin noch wirksames Pepsin nachweisen, und zwar befindet es sich anscheinend in fester Adsorption an die noch vorhandenen Stücke von Eiweiß, namentlich im Inneren dieser Stücke. Dadurch wird das Pepsin vor der Wirkung des Alkalis einerseits geschützt, während andererseits diese Einrichtung es gestattet, daß auch das Pepsin noch gerade im Innern dieser Klumpen eine dauernde Wirkung solange entfaltet, bis sie zum Teil von außen angefressen werden, zum Teil von innen her zerfallen und so schließlich auch der weiteren Auflösung unterliegen. Dagegen ist die ältere weit verbreitete Ansicht, daß es eine wichtige Funktion der Gallensäuren wäre, durch Bildung unlöslicher Niederschläge das Eiweiß zugleich mit dem Pepsin zu koagulieren, aller Wahrscheinlichkeit nach nicht richtig, da diese Ausflockung des Eiweißes nur unter bestimmten, im Darm kaum vorhandenen Bedingungen eintritt; das Pepsin ist also im Gegenteil schon vorher an Eiweißflockungen gebunden.

Es werden also die Eiweißkörper gleichzeitig noch durch die Restwirkung des Pepsins und durch die sodann einsetzende, auch in der Lösung erfolgende Wirkung des Trypsins und der übrigen Darmproteasen angegriffen, und gleichzeitig setzt die restlose Aufarbeitung auch der anderen Nährstoffe ein. Die durch die Amylase des Speichels noch nicht abgebauten Kohlehydrate werden quantitativ in Zucker umgesetzt, wobei die Amylase und Maltase des Pankreas die Hauptarbeit leisten, die Fermente des Darmsaftes selbst sie unterstützen. Rohrzucker wird durch die Invertase des Darmsaftes gespalten, Milchzucker durch die (nicht immer vorhandene) Laktase des Darmes und Pankreas.

Die Fette werden von der mit Hilfe der Gallensalze energisch aktivierten Lipase zum größten Teil in Fettsäure und Glycerin gespalten. Wieweit das Lecithin der Nahrung gespalten wird, und in welcher Form es resorbiert wird, ist unbekannt.

Die Produkte der peptischen Vorverdauung der Proteine werden zunächst von dem durch die Enterokinase aktivierten Pankreassekret weiter verarbeitet. Dabei entstehen zunächst durch die eigentliche Tryptase (S. 230) einfachere Polypeptide, die zum Teil auch durch die Peptase des Pankreas selbst weiter in Aminosäuren gespalten werden (namentlich die Tyrosin und Tryptophan enthaltenden Polypeptide). Ein Teil der Poly-

peptide ist aber gegen diese Peptasen resistent und um auch diese zu bewältigen, greift nun das Erepsin des Darmes ein, das sämtliche hier vorkommende Polypeptide sehr schnell in freie Aminosäuren zu spalten imstande ist.

Theoretisch könnte also der Gesamtvorrat an Eiweiß, das überhaupt den Verdauungsenzymen zugänglich ist, glatt in Aminosäuren im Darm zerfallen: und in der Tat sind einfache Aminosäuren im Darminhalt nachgewiesen worden. Es ist auch dieser Modus in der Norm sicher die Hauptsache; er scheint aber nicht ganz quantitativ zu verlaufen. Es treten wohl jedenfalls auch Polypeptide noch in den Stoffwechsel über, und die Fälle, wo auch höhere Komplexe, ja sogar genuines Eiweiß übertritt, sind sicher nicht selten. Man kann dies durch übermäßige Fütterung besonders mit genuinem Eiweiß (Serum, Hühnerei) direkt mit Hilfe der Präzipitinreaktion nachweisen. Namentlich eine Insuffizienz der Magenverdauung bei übermäßig großer Eiweißzufuhr bedingt die Insuffizienz auch der Darmverdauung. Indessen besagen diese Resultate bei abnormen Bedingungen wenig für den regelmäßigen Ablauf.

Der Darmverdauung nach einer ausreichenden Vorverdauung mit Pepsin unterliegen die allermeisten Eiweißstoffe der Nahrung.

Gänzlich ungelöst bleiben eigentlich nur die Keratine. Einige Eiweißkörper sind an sich gegen Trypsin ziemlich resistent, verlieren aber diese Eigenschaft nach der Vorbehandlung mit Pepsin. Dazu gehören einerseits einige Proteide, wie z. B. Glutin, Elastin, sowie einige genuine Eiweiße, vor allem Serumalbumin. Dies liegt vermutlich an einer besonderen Konfiguration dieser Substanzen, die der lebenden Substanz immerhin noch näher stehen als andere Proteine. Wenigstens findet sich diese Eigenschaft erheblich verstärkt bei wirklich lebender Substanz. Lebende Zellen sind gegen Trypsin praktisch resistent. Blutkörper, Amöben, ebenso auch das Darmepithel selbst und die Eingeweidewürmer werden vom Trypsin überhaupt nicht angegriffen. Zum Teil liegt das wohl an der Produktion eines Antitrypsins, aber ganz ausreichend scheint mir diese Annahme nicht zu sein. Kompliziertere Substanzen werden teilweise gespalten, so die Nukleoproteide in Histone und Nukleinsäuren, das Hämoglobin in Hämatin und Globin; die Eiweißanteile werden dann weiter verändert. Die Phosphorproteide, wie Casein, zerfallen wie die anderen Proteine, der Phosphor wird dabei ziemlich schnell als Phosphorsäure freigesetzt.

Unter normalen Verhältnissen, wenn alle Fermente des Darmtraktus in voller Tätigkeit sind, erfolgt der

Abbau der Nahrungsstoffe in großer Vollständigkeit. Von den in reiner Form dargebotenen Fetten, Kohlehydraten und Proteinen werden mehr als 95% resorbiert, wie man sagt „ausgenutzt", wobei zu bedenken ist, daß bei der Bewegung durch den Darm ein kleiner Teil der schon gespaltenen Stoffe selbst bei tadellosem Funktionieren der Resorption weiterbefördert wird und in den Enddarm gelangen kann. Man kann also sagen, daß die Aufspaltung solcher Stoffe im Darm quantitativ verläuft.

Das ist bei den häufig großen Mengen und der relativ kurzen Zeit eine erstaunliche Leistung der Darmfermente. Ihr Verständnis wird uns dadurch näher gebracht, daß die Bedingungen für eine maximale Wirkung sehr günstige sind. Vor allem ist es neben der Einstellung der optimalen Reaktion das schnelle Fortschaffen der sonst der Fermentwirkung so hinderlichen Abbauprodukte (S. 214), das zur Beförderung der Spaltung beiträgt.

Indessen gilt diese maximale Spaltung nur für den Fall, daß man reine Nahrungsstoffe zuführt. Man kann diesen Fall realisieren, wenn man einen Hund mit Fleisch, Fett und Zucker (oder Stärke) füttert. Dann ist in der Tat die Ausnützung der Nahrung praktisch ohne Verlust. Sobald man aber eine Kost zuführt, die unverdauliche Elemente enthält, gestalten sich die Ausnützungswerte gänzlich anders. Bei Carnivoren sind dies Haut, Sehnen und Knochen der verzehrten Tiere, beim Omnivoren und Herbivoren vor allem die Zellulosen, die in allen Pflanzenzellen vorkommen. Zellulose wird im oberen Dünndarm, wenn überhaupt, nur in äußerst geringer Menge gespalten. Es bleiben also die gesamten Mengen zugeführter Zellulose nach der eigentlichen Verdauung übrig und gelangen weiter in Ileum und Dickdarm.

Damit allein wäre aber die Ausnutzung der eigentlichen Nahrungsstoffe ja nicht gemindert, wenn nicht noch ein weiteres dazukäme. Die Hüllen der Zellulose umgeben andere wertvolle Bestandteile der Pflanzenzelle, namentlich Eiweiß mit einer so festen Schicht, daß die Verdauungssekrete gar nicht herankönnen. Bestimmt man also vorher, z. B. in Erbsen, Pilzen usw., das Eiweiß, und glaubt man damit dem Organismus wirklich Eiweiß zugeführt zu haben, so sieht man nachher, daß ein großer Teil dieses Eiweiß in den Samen usw. stecken geblieben und nicht ausgenutzt worden

ist. Unter allen Umständen wird also die Ausnutzung der Nahrung im Dünndarm ganz erheblich durch Anwesenheit von Zellulose beeinträchtigt. Der Grad ist allerdings sehr verschieden und wird durch Kochen, feines Reiben oder Zerquetschen, gutes Kauen usw. verändert, hängt im übrigen auch von der Art der Zellulose ab usw. Das sind aber rein praktische Fragen, die man generell gar nicht beantworten kann.

Diese nicht verdauten Reste gelangen also in den unteren Teil des Ileums und den Dickdarm und vereinigen sich dabei mit den geringfügigen Resten der wirklich verdauten Nahrungsstoffe. Es kommt aber noch etwas hinzu, nämlich Stoffe aus dem Darme selbst. Die Sekrete, Fermente und Galle, werden nur zum Teil wieder aufgenommen, zum Teil werden sie weiter im Darm dem Ausgange zu befördert. Namentlich gilt dies für die Galle, die ja auch als Exkret anzusehen ist. Dazu kommen abgeschilferte Epithelien des Darms, Schleim und Leukozyten. Im Ileum und Dickdarm beginnen nun Prozesse ganz anderer Art wie im Dünndarm, es treten nämlich die Bakterien auf den Plan. Sie beginnen nun, das Gemisch von Eiweiß, Resten von Fett und Stärke, und namentlich von Zellulose, durch Gärungen zu bearbeiten. Dabei sind vor allem zwei typische Vorgänge zu trennen: einerseits die Eiweißfäulnis und andererseits die Gärung der Kohlehydrate, vor allem der Zellulose.

Die Eiweißfäulnis spaltet den noch vorhandenen Rest der Proteine zunächst in Aminosäuren, die dann aber sehr schnell weiter verändert werden, indem sich Fettsäuren usw., sowie aus den aromatischen Kernen Phenol, Indol usw. bilden. Von diesen Stoffen wird ein Teil resorbiert, von diesen wieder ein kleiner Teil, die Fettsäuren, als Nährstoff verwertet; während die aromatischen Stoffe zwar in den Stoffwechsel gelangen, aber bald wieder entgiftet als Ester der Schwefelsäure oder Glukuronsäure zur Ausscheidung kommen. Ein Teil bleibt im Darm und gelangt in den Kot.

Im ganzen ist also die Fäulnis der Stoffe im Darm keine nutzbringende Erscheinung für den Organismus und kann bei übermäßiger Entwicklung sogar Schäden ver-

ursachen. In der Norm wird ein solches Übermaß gerade durch die saure Gärung der Kohlehydrate verhindert.

Dem ganz entgegen ist die Gärung der Zellulosen eine durchaus zweckmäßige Anpassung. Bei den Tieren, die große Mengen Pflanzennahrung aufnehmen, ist sie, sei es wie bei Rindern usw. im Pansen oder bei den nicht wiederkäuenden Pferden vor allem im Coecum, eine sehr wesentliche Quelle von Nährstoffen. Es bilden sich bei diesen Gärungen zwar auch eine Menge unverwertbarer Stoffe, vor allem Wasserstoff und Methan, die mit den Darmgasen ungenützt den Körper verlassen (s. u.), es bilden sich aber auch reichlich wirklich verwertbare Stoffe. Die Bakterien spalten zunächst die Zellulose in Traubenzucker, vielleicht wird dieser z. T. direkt aufgenommen. Dann aber werden als wesentlichste Produkte Milchsäure, Buttersäure usw. gebildet, die im Stoffwechsel mit ihrem vollen Brennwerte ausgenützt werden können. Auf diesem Wege können immerhin mehr als 50% der Energie der zugeführten Zellulose bei Pflanzenfressern ausgenützt werden. Beim reinen Carnivoren, wo die Gärungsvorgänge im Darm äußerst geringfügig sind, ist die Zellulose nach *Rubner* in nur geringem Umfange (10 bis 20%) verwertbar, auch beim omnivoren Menschen und Schwein von ziemlich geringem Wert.

Rubner weist neuerdings mit Nachdruck darauf hin, daß die „Ballast“ enthaltende Nahrung für den gesunden menschlichen Darm entbehrlich und unzuträglich ist.

Bei den Gärungen entstehen andererseits namentlich bei Wiederkäuern sehr erhebliche Verluste dadurch, daß die Bakterien auch leicht verdauliche Nährstoffe (Stärke usw.) vergären, und ein Teil dieser Gärprodukte nutzlos den Körper verläßt. Im übrigen gilt die gute Ausnützung nur für reine Zellulose. Die mit Lignin usw. inkrustierte Zellulose des Strohes und noch mehr die des Holzes ist auch für die Gärungsmikroben fast unangreifbar. Diese Stoffe werden also sehr schlecht ausgenützt. Daher die vielen Bemühungen, den Futterwert dieser Stoffe durch Entfernung der verholzenden Substanzen („Aufschließung“) zu verbessern.

Beim Herbivoren hat die Symbiose mit den Darmbakterien noch einen anderen sehr interessanten Effekt. Die

Pflanzennahrung, namentlich Gras usw., enthält nämlich sehr reichlich stickstoffhaltige Stoffe, die aber nicht Eiweiß sind, vor allem Asparagin. Dies ist nun bei Carnivoren nicht imstande, Eiweiß zu bilden, wohl aber bei Herbivoren. Der Grund ist der, daß sich die Darmbakterien aus diesen „Amiden" ihr eigenes Zelleiweiß aufbauen, und daß nun der tierische Körper dieses neugebildete Bakterieneiweiß als Nahrungsmittel im Darm zerlegen und seine Bruchstücke resorbieren kann. Freilich beruht diese eiweißsparende Wirkung der Amide zum anderen Teil auch darauf, daß die Bakterien es überhaupt benützen können, während sie im anderen Falle wertvolles Eiweiß angreifen würden (namentlich bei der Pansengärung). In diesem Sinne wirken bei Wiederkäuern auch einfache Ammonsalze eiweißsparend (*Weiske, Zuntz*).

Was nun nach allen diesen Umwandlungen noch übriggeblieben ist, wandert weiter nach dem Anus zu und wird zuletzt zum Kote. Es geht schon aus dem Gesagten hervor, daß dessen Zusammensetzung je nach der Nahrung eine durchaus verschiedene sein muß. Der Hungerkot und der ihm sehr ähnliche Kot bei reiner Fleischkost oder sonstiger völlig verdaulicher Nahrung enthält fast ausschließlich Substanzen des Körpers selbst, nämlich Darmsekrete, Galle, Epithelien usw., wie oben erwähnt. Der Kot bei gemischter Kost dagegen enthält Reste aller möglichen Nahrungsmittel, verändert durch allerlei Gärwirkungen usw., sowie sehr große Mengen von Bakterien.

Wir ersehen daraus, daß die ständig geübte Methode, den Kot bei Stoffwechselbilanzen nicht auf die Debetseite zu setzen, sondern seine Werte gleich von der Einnahme abzuziehen (S. 300), einen prinzipiellen Fehler in sich schließt. In Wirklichkeit enthält ja der Kot immer auch Körperstoffe, nimmt also einen Teil der Abnutzungsquote auf, die man sonst auf die Debetseite setzt. Und doch ist dieser Modus in der Praxis berechtigt. Bei den großen Kotmengen nach gemischter Kost wäre es ganz unmöglich, den Anteil der Körperstoffe im Kot von denen aus der verdauten Nahrung zu sondern, da geht es also gar nicht anders. Und im Hunger oder bei reiner Fleischkost kann man ohne wesentlichen Fehler annehmen, daß von den zugeführten Nährstoffen eben auch dieser Verlust gleichmäßig mit den anderen Abnutzungen wieder gedeckt wird, so daß es also zahlenmäßig auf dasselbe hinauskommt, ob man ihn zuerst von den Einnahmen abzieht oder nachher auf der Ausgabeseite verbucht. Dagegen begeht man bei Herbivoren einen großen Fehler, wenn man die Darmgase nicht berücksichtigt. Der Abgang von Wasserstoff und

Methan kann an Kohlenstoff und Energie ganz erhebliche Verluste bedingen, die unbedingt in der Bilanz berücksichtigt werden müssen. Diese sind aber nur im kompletten Respirationsversuch nach *Regnault* und *Reiset* zu analysieren. Außerdem ist noch zu beachten, daß durch Auftreten von Wasserstoff und Methan eine gewisse Menge von Sauerstoff aus der Zellulose verfügbar wird und im Stoffwechsel den eingeatmeten O_2 vertreten kann. Es wird also durch diese Darmgärungen der RQ $\frac{CO_2}{O}$ erhöht. Auch das ist bei der Aufstellung der Bilanz zu berücksichtigen. Einen Anteil am Stoffwechsel nehmen beide Gase nicht, obwohl sie ins Blut übergehen können; sie werden dann restlos mit der Lungenluft ausgeschieden.

III. Die Resorption.

Unter Resorption versteht man die Aufnahme der in den verschiedenen Abteilen des Digestionstraktus vorbereiteten Nährstoffe in die Darmwand zum Zweck der Überführung in die Blutbahn, sowie die gleichzeitig damit erfolgenden chemischen Veränderungen der Stoffe.

Die Resorption unterliegt verschiedenen Beschränkungen örtlicher und allgemeiner Natur. Örtlich können wir von einer eigentlichen Resorption fast nur von seiten der Epithelien des Dünndarms sprechen. Die Resorption vom Magen wird von vielen überhaupt bestritten, nach anderen wird nur Wasser und geringe Mengen Fett, z. B. aus Milch, ferner Zucker und Alkohol von der Magenwand aufgenommen, in jedem Fall ist eine Anteilnahme an der Resorption der eigentlichen Nährstoffe gering zu veranschlagen. Andererseits nimmt der Dickdarm bei normaler Verdauung nur noch sehr wenig, hauptsächlich Wasser auf, so daß seine Funktion im wesentlichen eine Eindickung der Reste zum Zwecke der Kotbildung darstellt. Es nimmt aber auch der Dünndarm nur gelöste Stoffe auf; sie zu bilden, ist ja einer der Zwecke der Verdauung. Nur beim Fett wissen wir nicht sicher, ob nicht auch eine Aufnahme der außerordentlich feinen Tröpfchen der durch die Galle erzeugten Emulsion ohne Lösung möglich ist.

Es handelt sich also im wesentlichen um die Auf-

nahme von Wasser und gelösten Stoffen an der gesamten Oberfläche des Dünndarms, die man beim erwachsenen Menschen auf etwa 8000 qcm ohne Zotten*) und 4 qm mit Zotten schätzen kann. Diese gewaltige Oberfläche wird durch die zahlreiche Verästelung der Darmzotten bewirkt, die als die resorbierenden Elemente anzusehen sind. Wir finden hier also Zellen, die von einer Flüssigkeit umspült werden und nun aus dieser Stoffe aufnehmen sollen. Es gelten also hier zunächst dieselben Gesetze, wie sie für jedes Zusammentreffen von Zellen mit umgebenden Flüssigkeiten gelten, die wir erst bei der Besprechung der allgemeinen Fragen im nächsten Abschnitt genauer schildern werden. Hier sei also nur angeführt, daß bei der Darmresorption erstens Filtrationsprozesse mitwirken, d. h. Eindringen von Lösungen in die Zotten durch einen höheren Außendruck, als er im Innenraum, dem Chylusraum, herrscht. Diese geforderten Druckdifferenzen können vorhanden sein.

Ferner finden zweifellos Diffusions- und osmotische Vorgänge statt. Wenn der Darminhalt hypotonisch ist, kann er auf diese Weise Wasser in das Körperinnere abgeben. Es können aber auch gelöste Stoffe mit dem Diffusionsgefälle aus dem Darm ins Blut usw. herausgehen, und zwar geht ein Teil je nach den Permeabilitätsverhältnissen der Zellen durch diese selbst hindurch oder zwischen ihnen (*Höber*).

Aber diese rein physikalisch-chemischen Vorgänge können die Erscheinungen bei der Darmresorption nicht aufklären. Zwei Eigentümlichkeiten sind es, die bisher allen einfachen Erklärungsversuchen trotzen und vorläufig nur auf spezifische Zellkräfte zu beziehen sind.

Die eine ist die Tatsache, daß die Darmschleimhaut ausgesprochen wählerisch in der Aufnahme ist, wie eben alle anderen lebenden Zellen auch. Sie

---

*) *v. Pirquet* gibt an, daß für alle Säugetiere ungefähr das Gesetz gilt, daß die Darmfläche ist = Kubikwurzel aus dem zehnfachen Körpergewicht in g, ins Quadrat = (10 Gewicht)$^{2}/_{3}$. Dieser Wert ist entscheidend für das Maß an Nahrungsaufnahme (vgl. S. 340).

nimmt von den im Wasser gelösten Zuckern nur die Monosen auf, die biosen nicht; von allen Schwermetallionen nur das Eisen usw. Auch hier finden wir ferner die Bevorzugung lipoidlöslicher Stoffe bei der Aufnahme in der Zelle wieder.

Die zweite Tatsache ist die Ausbildung allein eines Flüssigkeitsstromes vom Darmlumen nach dem Körperinnern zu. In der entgegengesetzten Richtung, vom Blut in den Darm, ist der Durchgang durch die Darmwand mindestens sehr viel geringer, vielleicht gar nicht vorhanden, da die Tätigkeit des Darmes als Exkretionsorgan sich vielleicht auf den Dickdarm beschränkt. Der Darm besitzt also eine ausgesprochene „Seitigkeit".

Diese beruht z. T. jedenfalls auf einer spezifischen Triebkraft des Epithels. Dies zeigt ein schöner Versuch von *Reid*: Wenn man eine lebende Darmwand als Diaphragma anwendet, auf dessen beiden Seiten 0,9%ige Kochsalzlösung ist, so geht doch so lange Lösung von der Epithelseite zur Serosaseite, bis das Gewebe abgestorben ist. Dabei tritt eine nachweisbare Steigerung des Energieverbrauches ein: es wird also Arbeit geleistet. Diese ist vielleicht z. T. eine Pumparbeit, indem die einzelne Darmzotte abwechselnd den zentralen Chylusraum verengt und erweitert und dadurch den Inhalt des Darms in den Chylusraum befördert (*Brücke*). Diese Erklärung scheint aber nicht allein ausreichend zu sein. Denn der Darm kann auch wie die Niere direkt Konzentrationsarbeit leisten, d. h. Stoffe gegen das osmotische Gefälle transportieren. Das ist ebenso wenig ohne weiteres durch die „Pumpe" zu erklären, wie die elektive Aufnahme der Eisenionen. Wir können also die „Seitigkeit" des Stromes noch nicht aufklären.

Dieser Strom von Darmlumen körperwärts führt nun alles mit sich, was gelöst und resorbierbar ist.

Zunächst wird also Wasser, und zwar mit sehr großer Schnelligkeit, resorbiert, ferner die meisten Neutralsalze.

Bei diesen zeigen sich nun schon sehr auffallende Besonderheiten, die nur durch spezifische Zellkräfte zu erklären sind und die stets ausgesprochen zweckmäßig anmuten. Daß von allen Schwermetallsalzen nur die des Eisens (schon die des nahe verwandten Mangans nicht) aufgenommen werden, weil sie der Körper braucht, ist schon erwähnt; ferner zeigt die Aufnahme auch der häufigsten Anionen auffallende Unterschiede. So wird das Cl als Natriumchlorid ganz be-

sonders leicht resorbiert (Rückresorption der großen Mengen Chlor aus dem Magensaft!), das SO_4'' (Natriumsulfat, Magnesiumsulfat) sehr schlecht, so daß es im Darm verbleibt und als Abführmittel wirkt. Auch die so wichtigen Kalksalze werden relativ schwer resorbiert, es bleibt häufig ein Teil im Kote zurück. Freilich sind gerade hier die Verhältnisse deswegen sehr undurchsichtig, weil der Darm andererseits geradezu als Exkretionsorgan für Kalk fungiert, der aus der Blutbahn in den Darm, wahrscheinlich den Dickdarm, ausgeschieden wird. Dasselbe gilt übrigens für Eisen, das hauptsächlich in den Dünndarm abgeschieden wird, wohl auch für Magnesium und Phosphate. Hier liegen also sehr komplizierte Verhältnisse vor.

Neben den Salzen enthält nun der Darminhalt die gelösten Abbauprodukte der Nahrung.

Von Kohlehydraten werden in der Norm ausschließlich die Monosen resorbiert. Es ist sehr auffallend, daß die Disacharide, trotzdem sie in Wasser glatt löslich und leicht diffusibel sind, durch die Darmwand nicht hindurchgehen.

Man erkennt dies am besten am Milchzucker, wenn die Lactase fehlt. Er wird nicht resorbiert, sondern bleibt im Darm und wird erst z. T. durch die Bakterien vergoren. Wir stoßen hier also auf die Spezifität der resorbierenden Kräfte, wie wir sie immer finden, wenn sich eine Zelle aus der umgebenden Flüssigkeit das Geeignete aussucht, und die natürlich eine Grundbedingung für die Ernährung der Zelle auf Kosten der Nährflüssigkeit ist. Die Nichtaufnahme der Disacharide durch die Darmzelle hat nun ihr völliges Analogon in dem Verhalten der Gewebszellen, die auch die Disacharide, wenn sie direkt injiziert werden, nicht aufnehmen und oxydieren können: sie sind als solche eben überhaupt keine Nährstoffe. Sie müssen also ebenso zu Monosen gespalten werden wie die unlöslichen Kohlehydrate, Stärke resp. Glykogen.

Die den Kohlehydraten physiologisch nahestehenden Substanzen, wie Alkohol, Glyzerin und einige Säuren (z. B. Milchsäure) werden gut resorbiert.

Die Eiweißkörper werden auf den verschiedensten Stufen des Abbaues resorbiert. Während wir an der Tatsache festhalten müssen, daß geringe Mengen genuinen oder unbedeutend veränderten Eiweißes resorbiert werden können, ist es sicher, daß die Hauptmenge in Form von Aminosäuren, die geringere in Form von Polypeptiden, sei es einfacherer oder höherer Natur, Peptonen und Albumosen, resorbiert wird.

nimmt, um sie zu thesaurieren (Eisen, Zucker), andererseits überschüssige Aminosäuren desaminiert und z. T. weiter abbaut, und endlich die körperfremden Stoffe auffängt, z. T. durch die Galle abgibt, z. T. entgiftet und wieder an das Blut zurückgibt. (Näheres s. bei Leber).

IV. Chemie des Blutes.

Wenn das Blut durch die Lebervene in den allgemeinen großen Kreislauf übergegangen ist, hat es seine normale Zusammensetzung, die es, wie S. 276 bemerkt, nunmehr innerhalb engen Grenzen bei allen Zuständen des normalen Lebens beibehält. Wenn wir in Betracht ziehen, daß das Blut resp. die Lymphe das einzige Nährstoffreservoir für die Ansprüche der Körperzellen bildet, daß es aber außerdem das flüssige Medium darstellt, in dem die Zellen sich dauernd befinden, das also die für sie günstigsten Bedingungen, z. B. der Reaktion, des osmotischen Druckes usw. bewirken soll, so ist diese Konstanz der Zusammensetzung von größter Bedeutung. Sie bezieht sich sowohl auf das Wasser und die Salze des Blutes, die für seine physikalisch-chemischen Verhältnisse maßgebend sind, wie auf den Gehalt an Proteinen, Zucker usw. Das Gleichgewicht in der Zusammensetzung ist aber kein statisches, sondern ein dynamisches. In Wirklichkeit treten fortwährend in der Zusammensetzung des Blutes wesentliche Veränderungen ein; nur werden sie sehr schnell wieder ausgeglichen: diese Veränderungen rühren, um es kurz zu wiederholen, in der Hauptsache daher, daß entweder die Zellen Ansprüche an das Blut stellen, also gewisse Prozentsätze an Stoffen (Nährstoffe, Sauerstoff, Elektrolyte) sich vermindern, oder daß umgekehrt Sekretstoffe oder Abfallstoffe (inkl. Kohlensäure) aus den Zellen, oder Wasser aus den Geweben in das Blut gelangen. Im ersteren Falle gleicht sie sich aus durch Aufnahme von den Lungen (Sauerstoff) resp. vom Darm her oder aus den Depots, ev. auch aus lebenber Substanz (S. 278) im letzteren durch Abgabe an Spezialzellen der Exkretion, hauptsächlich an Niere und Haut, sowie durch physikalische

Ausgleichung an der Lungenoberfläche, soweit es sich um Gase, vor allem Wasserdampf und Kohlensäure handelt. Verschiebungen in der physiko-chemischen Konstanz werden ebenfalls durch Austausch mit den Geweben (Wasser) oder mit den Blutkörpern selbst, resp. durch Abgabe von CO_2 in den Lungen ausgeglichen.

1. Allgemeines.

Das Blut stellt eine Suspension verschiedener morphotischer Elemente in einer Flüssigkeit, dem **Blutplasma** vor. Die Körperchen werden unterschieden als rote Blutkörper, weiße oder Leukozyten und endlich als Blutplättchen.

Die Funktion der Blutplättchen (Thrombozyten) ist noch nicht sicher bekannt. Wahrscheinlich stehen sie in engem Zusammenhang mit der Blutgerinnung, indem sie die Vorstufe des Fibrinferments, das Prothrombin, liefern.

Die **Leukocyten** stellen keine dem Blute allein zukommende Zellform vor, da sie auch sonst im Körper vielfach verbreitet sind (Lymphdrüsen, Knochenmark). Man unterscheidet unter ihnen verschiedene Formen, die auch verschiedenen Geweben entstammen, vor allem die Lymphozyten mit einfachen Kernen und die eigentlichen Leukozyten mit polymorphen Kernen. Es sind frei lebende Zellen, die eigentlich nur in Symbiose mit dem Organismus stehen, aber doch mannigfache Funktionen erfüllen. Abgesehen von ihrer hier nicht näher zu schildernden Bedeutung als Polizeitruppe, die auf eingedrungene fremde Zellen usw. Jagd machen (Phagozyten), sind sie auch die Träger sehr wirksamer Fermente, die gelegentlich auch in das Plasma übergehen, und ebenso zahlreicher Immunstoffe (Komplemente usw.). Außerdem aber sind sie beim Transport einiger Nährstoffe, vor allem des Eisens, nicht unbeteiligt.

Am wichtigsten sind die **Erythrocyten.** Sie sind die einzigen Träger des respiratorischen Farbstoffes, des Hämoglobins, und damit die einzigen Vermittler der Sauerstoffaufnahme und des Transportes dieses wichtigen Nährstoffes in die Gewebe.

Das **Plasma** endlich ist der eigentliche Träger der Nährstoffe und der physikalisch-chemischen Grundeigenschaften des Blutes, wenn auch einige von diesen durch die Anwesenheit der Körper beeinflußt werden.

Für dieses Verhalten sei ein Beispiel angeführt, das zugleich auf die komplizierten Mechanismen hinweist, mit denen das Blut seine physiologischen Aufgaben, bestimmte Stoffe aufzunehmen und wieder abzugeben, erfüllen kann.

Die Reaktion des Blutes ist äußerst schwach alkalisch. Die Konz. an Wasserstoffionen ist ca. 0,5mal 10^{-7}, gegen eine Zahl von etwa 0,7mal 10^{-7} bei absolut reinem Wasser. Trotzdem bläut das Blut Lackmuspapier, was auf seinem Gehalt an Natriumkarbonat beruht, und kann beim Einleiten noch erhebliche Quanten CO_2 aufnehmen, die durch Titrieren mit Säure wieder auszutreiben ist. Es scheint also ziemlich stark alkalisch zu sein.

In Wirklichkeit verhält sich die Sache so: Sowohl im Serum als auch vor allem in den Körperchen finden sich lockere Verbindungen von Eiweiß mit Alkalien, die durch CO_2 gespalten werden können. Dabei bildet sich Natriumkarbonat, dessen CO_3-Ionen nun aus den Körpern in das Plasma austreten; als Ersatz für den Verlust an CO_3-Ionen treten nun Chloranionen aus dem Serum in die Körper über. Das Plasma verarmt also an Chlor, während gleichzeitig die titrierbare „Alkaleszenz" durch Bildung von Natriumkarbonat zunimmt.

Diese Fähigkeit, CO_2 aufzunehmen, ist natürlich wichtig in Anbetracht der Notwendigkeit, daß das Blut dieses Gas aus den Zellen aufnimmt und zur Lunge hinbefördert, um es dort abzugeben. Dann wird diese Veränderung umgekehrt und es treten wieder normale Verhältnisse ein.

In umgekehrter Richtung kann ein Austausch zwischen Körperchen und Plasma z. B. in dem Falle geschehen, daß sich Alkalikarbonate z. B. nach Aufnahme pflanzlicher Nahrung im Blute anhäufen. Für diese Karbonate ist die Niere besonders beim Karnivoren und Menschen nur schwer durchdringlich: sie häufen sich also zunächst im Blute an. Um sie zu entfernen, treten nun aus den Körpern Cl-Ionen in das Plasma ein, während CO_3 in die Körper eintritt, diese Alkalimengen werden also als Chloride ausgeschieden. Aus diesem

Grunde bewirkt Pflanzenkost ein starkes Bedürfnis nach Kochsalz, wobei freilich auch die Aufnahme von Kali mitwirkt (S. 280).

Es sind also die BK. für diese und wie es scheint auch für andere Anionen permeabel. Davon abgesehen aber gelten für den Austausch zwischen Blutzellen und Plasma ganz genau dieselben Prinzipien, wie wir sie später ganz allgemein für den Austausch zwischen Zellen und Flüssigkeiten besprechen werden; im wesentlichen sind die BK. auch nur für lipoidlösliche Substanzen permeabel, für Salze nicht. Diese diffundieren also nicht zwischen BK. und Plasma, wie daraus hervorgeht, daß die BK. oft einen viel höheren Gehalt an Kalium zeigen als das Plasma.

Vom Gehalt an BK. sind ferner **wenigstens z. T.** die wichtigsten Konstanten des Blutes abhängig. Sein Sp. G. beträgt im Mittel 1055. Seine Viskosität oder innere Reibung wird bestimmt durch die Zeit, in der ein Volum durch eine enge Kapillare austropft, sie ist beim Gesamtblut ca. fünfmal so groß als die des dest. Wasser; beim Plasma wesentlich geringer.

Eine sehr wichtige Größe ist die Molekularkonzentration des Blutes, die durch die Erniedrigung des Gefrierpunktes gemessen wird. Dieser Wert ($\triangle$) schwankt unbedeutend um $0,56^0$ herum. Von dem so gemessenen Gesamtwert an gelösten Molekülen kommt der allergrößte Teil auf Elektrolyte, speziell NaCl, das allein etwa 60% dabei ausmacht. Die anderen Stoffe, namentlich aber die Eiweißkörper, nehmen daran nur einen geringen Anteil. Denn die Gefrierpunktserniedrigung ist abhängig davon, daß die Moleküle in echter Lösung sind, und von ihrer Zahl, sie ist nur ein Ausdruck für den osmotischen Druck, den man auch anderweitig direkt bestimmen kann. Er beträgt für Blut etwa 7 Atmosphären, davon $^3/_4$ auf Rechnung der Elektrolyte. Es haben zwar die Proteine einen kleinen osm. D., der aber gegen den gewaltigen Anteil der Elektrolyte ganz in den Hintergrund tritt. Um also den normalen osm. D., die **Homoiosmie,** aufrechtzu erhalten, werden nur Wasser und die Elektrolyte hin und her geschoben. Sinkt der osm. D. im Blut zu stark, wird also das Plasma hypotonisch, so nimmt es Salze aus den umgebenden Geweben auf und gibt Wasser

an sie ab; erhöht er sich über das Maß, so gehen Salze in die Gewebe über und Wasser wird aufgenommen.

Wegen der Undurchlässigkeit ihrer Wand für Salze sind die Blutkörper sehr geeignet, die osmotischen Verhältnisse zu demonstrieren. Verdünnt man das Blut, so nehmen die Blutkörper Wasser auf: sie quellen; und erhöht man seine Konz. durch Zusatz von Salzen, so wird ihnen Wasser entzogen, und sie schrumpfen, nehmen die sog. Stechapfelform an.

Ein Faktor, der ebenfalls von der Konz. abhängt, ist die elektr. Leitfähigkeit. Während aber der osm. D. ziemlich derselbe ist, ob wir Gesamtblut oder Plasma untersuchen, ist die L. des Blutes viel niedriger als die des Plasmas, weil sich die Körper so gut wie gar nicht an der Stromleitung beteiligen. Die el. L. ist ebenfalls eine in der Norm völlig konstante Größe.

2. Die Erythrocyten.

Wenn wir Blut unter Ausschluß der Gerinnung sedimentieren oder besser zentrifugieren, so setzen sich die Körper zu Boden und trennen sich vom Plasma.

Die Verteilung beider Elemente ist so, daß, nach dem Volum gerechnet, ungefähr 1/3 auf die Körper, 2/3 auf das Plasma entfallen. Von den Körpern überwiegen zahlenmäßig die Erythrozyten außerordentlich: während sich im mm^3 Blut beim Manne etwa 5 Millionen rote finden (beim Weibe 4 ½ Millionen), sind es der weißen nur etwa 10000.

Über die Chemie der roten BK. ist an dieser Stelle nur wenig zu sagen. Ihr Hauptbestandteil, beim Menschen ca. 35% resp. über 90% der Trockensubstanz, ist das Hämoglobin, an das ihre wesentlichste Funktion geknüpft ist. Daneben enthalten sie noch Zucker, Phosphatide, Cholesterin und Salze, von denen bei vielen Tieren besonders der reiche Gehalt an K auffällt, während Na ganz fehlt (Schwein, Pferd) oder sehr zurücktritt (Mensch). Der Wassergehalt ist ca. 60%. Wenn man die Zellstruktur der roten BK. zerstört, sei es durch stark hypotonische Flüssigkeiten oder durch chemische Mittel, so tritt die sog. Hämolyse auf. Der Farbstoff tritt vollständig in die Flüssigkeit aus und es bleiben nur farblose Gerüste, die Stromata, übrig, die im wesentlichen aus Eiweiß, Lipoiden und Salzen bestehen.

Man nennt diesen Vorgang auch Lackfarbenmachen des Blutes, weil der ausgetretene Farbstoff sich klar und durch-

scheinend in W. löst, während das Blut bei intakten Zellen ein undurchsichtiges, „deckfarbiges“ Rot aufweist.

Die Hämolyse ist von den verschiedensten Seiten her mit großem Interesse verfolgt worden. Einerseits bietet dieser so leicht verfolgbare Vorgang des Farbaustritts ein bequem auch quantitativ verfolgbares Mittel dar, um den Einfluß verschiedener Stoffe der umgebenden Lösung auf eine Zelle zu studieren, ist also physikalisch-chemisch interessant. Ferner führte er zu der Frage, welcher Umstand denn in der Norm den Farbstoff in der Zelle festhielte, eine Frage, die auch wieder ganz allgemeine Bedeutung für den Begriff der intakten Zelle überhaupt hat. Sie führte zu der Annahme, daß diese Zellen umgeben sind von einer feinen Membran, die im wesentlichen aus Lipoiden bestehe, und zwar soll Cholesterin dabei vor allem beteiligt sein. Auch für andere Zellen ist man zu der Idee einer umhüllenden Lipoidmembran gekommen.

In der Tat zeigen die meisten Mittel, mit deren Hilfe man Hämolyse erzielen kann, Eigenschaften, die eine Beeinträchtigung resp. Zerstörung einer lipoidhaltigen Membran als wahrscheinlich anerkennen lassen. Außer einigen fettlösenden Stoffen (Äther, Gallensäuren, Seifen usw.) finden sich solche Hämolysine in pflanzlichen und tierischen Giften, z. B. bei Schlangen, ferner bei vielen Bakterien und endlich in dem Blutserum, und zwar sowohl im normalen als auch besonders in dem durch Injektion fremder BK. entstandenen Immunserum. Letztere sind streng spezifisch, wirken nur auf die BK., die vorher injiziert waren, nicht auf die anderer Spezies*). Es hat sich nun herausgestellt, daß in diesen Stoffen entweder fettspaltende Fermente oder Seifen usw. vorhanden sind, kurz Stoffe, denen man wohl eine Einwirkung auf eine Lipoidmembran rein chemisch zutrauen darf. Über diese Hämolysine s. a. S. 255.

3. Chemie der Blutflüssigkeit.

Die Blutflüssigkeit hat je nachdem eine verschiedene Zusammensetzung, ob man sie vor oder nach der Gerinnung untersucht. Wenn man die Fl. nach Abzug der geformten Elemente, das **Blutplasma,** betrachtet, so enthält dieses einen Eiweißkörper, das Fibrinogen, das bei der Gerinnung sich als Fibrin abscheidet, also in der nach der Gerinnung übrig bleibenden Fl. nicht mehr vorhanden ist. Diese Fl., die man als **Blutserum** bezeichnet, kann man also so erhalten, daß man Blut-

*) Diesen Umstand haben wir S. 264 als Beleg für die Spezifität der lebenden Substanz angeführt.

plasma, das vorher von den BK. befreit ist, zur Gerinnung bringt.

Man kann aber auch das ganze Blut zur Gerinnung bringen, indem man es nach dem Austritt aus den Gefäßen z. B. mit einem Holzstäbchen schlägt, defibriniert. Dann scheidet sich auch das Fibrin ab, nimmt aber die gesamten geformten Elemente mit in den Niederschlag hinein, den man dann als Blutkuchen bezeichnet. Wir haben also folgendes Schema:

Plasma { Serum
Plasma { Fibrin } Blutkuchen.
Blutkörper } Blutkuchen.

Über die chemischen Hauptvorgänge bei der Gerinnung s. S. 188.

Innerhalb der Gefäße erfolgt die Gerinnung nicht, weil nicht alle Komponenten der Thrombinbildung vorhanden sind. Es fehlt ein Agens, das erst beim Berühren der Wundränder durch das Blut hinzutritt. Die Gerinnung des Blutes an Wunden ist ein biologisch wichtiger Vorgang, da anderenfalls das Blut ungehemmt aus jedem kleinen Aderriß ausströmen würde. Bei einigen Menschen, wo diese Fähigkeit stark herabgesetzt ist, kommen solche Erscheinungen mit bedrohlichem Charakter vor (Hämophilie, Bluterfamilien).

Man kann auch die Blutgerinnung außerhalb der Gefäßbahn aufheben, wenn man Substanzen zusetzt, die die Bildung des Fibrinfermentes hemmen. Als solche benutzt man namentlich kalkfällende Stoffe, wie z. B. Oxalsäure, Fluoride usw. Aus solchen Lösungen kann man durch Zentrifugieren die BK. entfernen und reines Plasma gewinnen, das dann nach Zusatz von Thrombin in typischer Weise gerinnt. Auch durch Injektion einiger Gifte in den Körper selbst kann man die Gerinnbarkeit des ausströmenden Blutes aufheben, so z. B. durch Peptone und den Extrakt des Blutegels, das Hirudin. Die Ursachen dieser Veränderung sind noch nicht völlig aufgeklärt, wahrscheinlich wirken Antithrombine mit.

Bei einigen Blutarten kann man Plasma auch dadurch erhalten, daß man das Blut sehr sorgfältig unter Vermeidung jeder Berührung mit den Geweben, mit Staub usw., auffängt. Dies gelingt bei Vogelblut und ermöglicht die Gewinnung völlig reinen Plasmas. Die Gerinnungsfähigkeit ist überhaupt etwas verschieden, so gerinnt auch Pferdeblut ziemlich langsam.

Die Hauptmenge der Eiweißkörper des Serums wird von den beiden Gruppen der Serumalbumine und Serumglobuline gebildet, und zwar überwiegt

meist die Albuminfraktion. Beide lassen sich durch Fraktionieren mittels Ammonsulfat usw. wieder in mehrere Untergruppen teilen, doch ist es sehr zweifelhaft, ob es sich dabei wirklich um chemisch verschiedene Proteine oder nicht vielmehr um Salzbildungen usw. handelt. Ebensowenig ist über die biologische Bedeutung der beiden Gruppen irgend etwas Sicheres bekannt, vor allem über die wichtigste Frage, welche sich etwa vorwiegend aus den Nährstoffen bildet und wieder zur Ernährung der Zellen dient. Wahrscheinlich sind sie von annähernd der gleichen physiologischen Dignität. Der Gesamtgehalt des Serums an diesen Proteinen beträgt 8—10%.

Außerdem findet sich noch ein Nukleoproteid im Serum, das aber wahrscheinlich im Plasma fehlt, und erst bei der Gerinnung aus Leukozyten oder Blutplättchen entsteht.

Endlich findet sich noch ein Glykoproteid im Serum, das Seromucoid.

Die Bluteiweißkörper zeigen wieder die absolute Konstanz, die allen wesentlichen Blutbestandteilen eigen ist. Sie bilden sich immer in gleicher Art und Menge aus den resorbierten Nährstoffen neu, selbst dann, wenn man Eiweißkörper verfüttert, die eine ganz abweichende Zusammensetzung zeigen.

So hat *Abderhalden* an Pferde große Mengen Gliadin verfüttert, einen an Glutaminsäure außerordentlich reichen pflanzlichen Eiweißstoff, und dann die Bluteiweißkörper dieses Pferdes hydrolysiert. Es fand sich nicht die geringste Abweichung vom normalen Gehalt an Glutaminsäure.

Ferner enthält das Blut Aminosäuren, die freilich deutlich nur nach einer stickstoffreichen Mahlzeit nachzuweisen sind, da sie sehr schnell weiter verändert werden. In pathologischen Seren (gesteigerter Eiweißzerfall) finden sich Aminosäuren usw. in erheblichen Mengen.

Einige andere stickstoffhaltige Substanzen des Serums sind ohne Zweifel Stoffe der Dissimilation auf dem Wege zur Ausscheidung. Als solcher „Reststickstoff“ kommen in erster Linie vor Harnstoff, etwa 0,1%, ferner Harnsäure, Kreatin, Hippursäure, Ammoniak in sehr geringen Mengen, sowie Indoxyl. Vorhanden sein müssen ja alle Stoffe im Blut, die nachher im Harn erscheinen, aber meist passieren sie so schnell, daß keine Anhäufung eintritt und sich die minimalen Mengen dem Nachweis entziehen.

Nur wenn die Ausscheidung oder der weitere Abbau gestört sind, häufen sich diese Schlacken an, so Harnstoff bei Nierenstörungen, die Harnsäure bei Gicht usw.

Genau dieselben Überlegungen gelten natürlich auch für die stickstofffreien Substanzen des Serums. Es handelt sich immer um geringe Mengen, die entweder als auf dem Wege zu den Zellen begriffene Nährstoffe oder auf dem Wege zur Ausscheidung begriffene Abfallstoffe anzusehen sind. Es kommen also geringe Mengen Fett und Glycerin, ferner Lipoide, Cholesterin und seine Ester, sowie Glukuronsäure usw. im Serum vor. Alle diese Stoffe haben wohl keine Funktion in der Blutbahn, wenn auch ihre Messung bei manchen Stoffwechselkrankheiten wichtig ist, wenn sie auffällig vermehrt oder vermindert auftreten. Eine Ausnahme davon macht in gewissem Sinne der Zucker, insofern, als er ebenso wie die Proteine nicht als eine nebensächliche, sondern als eine essentielle Substanz des Blutes anzusehen ist, deren Gehalt in der Norm streng aufrechterhalten wird. Die Menge des Traubenzuckers, der frei im Serum und auch in den roten BK. vorkommt, beträgt etwa 0,1 % des Gesamtblutes.

Es unterliegt gar keinem Zweifel, daß dieser Zucker dazu bestimmt ist, den ersten Anforderungen der Zellen für Energieleistungen Genüge zu tun, und zwar auf dem Wege des anoxybiontischen Verbrauches (S. 87). Der Vorrat an Blutzucker ist so wichtig, daß er bei Kohlehydratmangel durch Umwandlung von Eiweiß in Zucker wieder ersetzt wird, die dann auch die Glykogendepots wieder auffüllt. Gleichzeitig mit seinem Verbrauch setzt dann die Mobilisierung der Glykogendepots ein, die ihn ständig wieder ergänzt. Als Produkt dieses Zuckerverbrauches erscheint zunächst Milchsäure als intermediäres Produkt, die sich denn in der Tat auch im normalen Blut in Mengen von 0,1—0,2 p. m. findet. Bei starken Anstrengungen steigt dieser Wert sehr erheblich. Dann kann die Milchsäure auch in den Harn übergehen.

Außer den überall vorkommenden Mineralstoffen hat man im Blut noch kleine Mengen Silicium, Fluor und Mangan gefunden.

Ein Wort sei noch den Fermenten des Blutes gewidmet. Es findet sich im Blut ein Ferment, das in sehr geringem Maße Fette spalten kann; ob es aber irgendwelche Funktionen im Fettstoffwechsel vollzieht, ist sehr fraglich.

In den roten BK. findet sich das sog. glykolytische Ferment, das bewirkt, daß der Zucker des Blutes beim Stehenlassen verschwindet und zwar unter Milchsäurebildung. Ferner findet sich im Blut eine Amylase, eine

Maltase und eine Protease. Auch die roten BK. und die Plättchen enthalten Fermente, besonders Peptasen.

Diese Fermente sind nicht ohne Bedeutung. Sie können Nährstoffe, die den verdauenden Kräften des Darmes entgangen sind, noch nachträglich abbauen, und dasselbe auch dann leisten, wenn solche abbaufähigen Stoffe direkt unter Umgehung des Darmes, parenteral, eingeführt werden. Es gibt also eine Art Verdauung noch in der Blutbahn. Diese Fermente können in ihrer Menge nach *Abderhalden* steigen, wenn man Nährstoffe parenteral einführt: Injektion von Eiweiß führt zur Neubildung von (sogar spezifischen, vgl. Abwehrfermente S. 222) Proteasen, solche von Rohrzucker zur Neubildung der sonst nicht vorkommenden Invertase usw. Diese Anpassungen an die jeweiligen Bedürfnisse sind sehr interessant. Wo die neu auftretenden Fermentmengen herkommen, ist noch unsicher, wahrscheinlich stammen sie aus den Geweben.

Außerdem kommen noch zahlreiche Stoffe von Antigen- oder Antikörpernatur in den Seren vor: Antifermente, Hämolysine, Agglutinine usw. Auf diese für die Immunitätsforschung wichtigen Dinge ist im Kap. Antigene eingegangen worden.

4. Die Lymphe.

Als Transportmittel der Nährstoffe kommt außer dem Blute noch eine weitere in Gefäßen fließende Flüssigkeit in Betracht, die Lymphe. Sie entsteht unmittelbar aus der eigentlichen Gewebsflüssigkeit*), sobald diese unter der Wirkung des hydrostatischen Turgordruckes der Organe in die vorgebildeten Gefäßbahnen abfließt, die schließlich alle durch den Ductus thoracicus in die venöse Blutbahn einmünden. Die Lymphleitung ist also im Grunde nur ein Umweg, da sonst der Austausch zwischen Gewebswasser und Blut sich direkt durch die Kapillaren vollziehen kann. Diese Komplikation besteht nun auch in der Tat fast nur für einen kleinen Körperbezirk, der nur etwa 7% des Körperwassers enthält, nämlich Darm, Leber, Milz und Nieren. Die Bildung und Leitung dieser Lymphe steht also augenscheinlich im Zusammenhang mit der Ver-

---

*) Die allerdings auch häufig als Lymphe bezeichnet wird, event. mit entspr. Zusätzen, wie „Gewebslymphe“ oder dergl.

dauung, und wir haben ja schon gesehen, daß die Fette nur auf diesem Wege schließlich ins Blut gelangen (S. 379).

Die Bildung der Lymphe ist demnach genau dieselbe wie die Bildung jeder Gewebsflüssigkeit. Sie gehorcht denselben Gesetzen für den Austausch zwischen einer Zelle und der sie umspülenden Flüssigkeit, auf die wir erst im nächsten Kapitel eingehen werden, nämlich einerseits der Filtration, die vom hydrostatischen Drucke abhängt und hier anscheinend nur eine geringe Rolle spielt, und der Diffusion und Osmose, die vom osmotischen Druck abhängen.

Ob außer diesen rein physikalisch-chemischen Prozessen noch ein Transport durch aktive Zelltätigkeit stattfindet, ist hier ebenso schwer zu unterscheiden wie bei den anderen ähnlichen Vorgängen. Sicher ist, daß der Lymphabfluß aus den Organen durch deren Tätigkeit erheblich gesteigert wird. Man kann dies bei Leber und Pankreas direkt experimentell nachweisen (*Asher*). Aber damit allein ist die aktive Zelltätigkeit nicht erwiesen. Denn es wird zur Erklärung angegeben, daß bei dem Stoffwechsel der Organe bei erhöhter Tätigkeit durch den Zerfall von Substanzen eine Vermehrung der osmotisch wirksamen Moleküle eintritt, und damit ein einfach osmotisch zu deutender Zustrom von Wasser zu dem Organ, daß seinen Turgeszenzdruck und damit seine Lymphabgabe steigert.

Der Turgeszenzdruck der Organe ist in jedem Falle das letzte direkt wirkende Moment für den Abfluß der Lymphe. Wodurch er aber gesteigert wird, das eben ist noch nicht sicher gestellt. Es kann sich entweder um die erhöhte Organtätigkeit handeln oder um rein osmotische Vermehrung des Organvolumens. So ist wohl die Wirkung der *Heidenhain*schen Lymphagoga II. Ordnung (z. B. Konz. NaCl- oder Zuckerlösung) vorwiegend eine Wirkung direkter Filtration und Osmose, während die Wirkung der Lymphagoga I. Ordnung (in der Hauptsache Albumosen usw.) zum Teil auf eine Reizwirkung auf die Organe, speziell die Leber, zu beziehen sind. Die Verhältnisse sind im einzelnen noch nicht aufgeklärt.

Von der Chemie der Lymphe ist wenig zu sagen. Die Hungerlymphe ist im wesentlichen dem Blutplasma analog zusammengesetzt, nur daß sie als Filtrat etwas weniger Eiweiß enthält. Sie hat ein sp. G. von 1,02 und einen Gehalt von ca. 4—5% Trockensubstanz. Die Lymphe, die während der Verdauung von den Darmzellen gebildet wird, führt natürlich reichere Mengen von Nährstoffen mit sich. Der

Chylus, wie man diese Lymphe nennt, zeichnet sich vor allem durch einen reichen Fettgehalt (bis 15% der Trockensubstanz) aus, das in fein emulgierter Form in ihr enthalten ist und ihr ein milchähnliches Aussehen verleiht. Dagegen ist der Eiweißgehalt und Zuckergehalt des Chylus gegenüber der Hungerlymphe kaum erhöht: die Lymphe ist eben fast ausschließlich Transportweg für Fett vom Darm zum Blut.

Ganz kurz sei schließlich noch erwähnt, daß der Lymphe sehr ähnlich sind die Flüssigkeiten, die von den serösen Häuten abgesondert werden. Es sind dies die Zerebrospinalflüssigkeit sowie die des Perikards, der Gelenke, der Augen und des Gehörorganes. Diese Fl. sind im wesentlichen Filtrate und weisen dementsprechend ein niedriges Sp. G. von ca. 1,01 und einen meist geringen Eiweißgehalt auf. In pathologischen Zuständen, wenn die Durchlässigkeit der Serosawände erhöht wird, können viel größere Eiweißmengen sowie Leukozyten und auch rote BK. in diese Transsudate übertreten, sie werden dann zu den Exsudaten der Entzündungen, die u. U. sehr reichlich abgesondert werden. Neben den normalerweise vorhandenen Filtraten des Blutplasmas können sich unter abnormen Bedingungen auch anderweitig solche Transsudate bilden, so an der Pleura, dem Peritoneum, der Haut usw. Auch diese können dann unter besonderen Umständen wieder in eiweißreichere Exsudate übergehen. Die Zusammensetzung dieser pathol. Fl. kann namentlich an Eiweiß in weiten Grenzen schwanken. So enthält Pleuratranssudat etwa 3, Ödemfl. nur ½% Eiweiß. Exsudate weisen mehr als 3% Eiweiß auf.

V. Die Aufnahme der gasförmigen Nährstoffe, die Blutgase.

Die Aufnahme des gasförmigen Nährstoffes, des Sauerstoffes, erfolgt in der Hauptsache durch die Lungenatmung, dort findet auch die Abgabe des wichtigsten gasförmigen Stoffwechselproduktes, des Kohlendioxyds, statt. Diese beiden Vorgänge sind für die Behandlung nicht zu trennen.

Neben der Lungenatmung spielen andere Atmungsprozesse bei den Warmblütern eine sehr geringe Rolle. Die Hautatmung beträgt beim Menschen bei gewöhnlicher Temp. nur etwa 1½% der Gesamtatmung, steigt allerdings bei Erhöhung der Temp. und starkem Schwitzen bis auf das Doppelte und mehr. Bei Fröschen kann bei niederer Temp. der dabei geringe

Gasumsatz völlig durch die Hautatmung gedeckt werden. Sie können dann auch den Sauerstoff aus dem Wasser durch die Haut aufnehmen und die CO_2 ebendahin abgeben, wie dies bei den Fischen, welche durch Kiemen atmen, die Regel ist. Auf diese Formen der Atmung, auf das seltene Phänomen der Darmatmung bei einigen Fischen (Cobitis), sowie auf die Atmung der Wirbellosen kann ich hier nicht näher eingehen.

In den Lungen wird das Blut in sehr großer Oberflächenausdehnung mit der atmosphärischen Luft in Kontakt gebracht. Nach der einfachsten bisher geltenden Annahme enthält nun das venöse Blut, das in die Lungenkapillaren eintritt, den Sauerstoff in einer geringeren, die Kohlensäure in einer höheren Spannung als die dort zutretende Luft. Infolgedessen erfolgt eine Aufnahme von Sauerstoff in das Blut, eine Abgabe von Kohlensäure aus dem Blute nach Maßgabe der physikalischen Absorptionsverhältnisse.

Es ist also die ausgeatmete Luft ärmer an O_2 und reicher an CO_2 als die eingeatmete. Während diese (trocken) 21% Sauerstoff und etwa 0,04% CO_2 enthält (Rest = Stickstoff), enthält die Expirationsluft etwa 15% O_2 und 3—4% CO_2. Diese Größen hängen natürlich von dem Umfange der Atmung (Lungenventilation) und dem Maße des Verbrauches an O_2 und Produktion an CO_2 in der Zeiteinheit ab. Der Stickstoff wird ebenso ausgeatmet wie eingeatmet, er nimmt am Stoffwechsel nicht teil (*C. Oppenheimer, Krogh*).

Wenn wir uns nun die Mechanismen der Aufnahme und Abgabe von Gasen durch das Blut klarmachen wollen, müssen wir folgende Grundlagen festhalten:

Das Blut enthält zunächst wie jede andere Flüssigkeit einen Teil der Gase einfach physikalisch absorbiert. Dabei unterscheidet sich das Blut in bezug auf die absorbierten Mengen nur unbedeutend von reinem Wasser. Diese Absorption hängt bei gleicher Temp. ab von dem Druck, der Spannung des Gases: je größer der Partialdruck des betr. Gases, desto mehr wird bei Berührung mit dem Blut davon aufgenommen. Mit der Erhöhung der Temp. sinkt die absorbierte Menge.

Diese Mengen sind für Sauerstoff recht gering, für

Kohlensäure erheblich größer. Immerhin könnten die so aufgenommenen Mengen für den Umsatz beider Gase im tierischen Organismus nur eine völlig ungenügende Rolle spielen.

Die Hauptmengen der Blutgase sind chemisch gebunden, und zwar ist der Träger des Sauerstoffes allein das Hämoglobin; für die CO_2 kommen vorwiegend andere Stoffe des Blutes in Betracht.

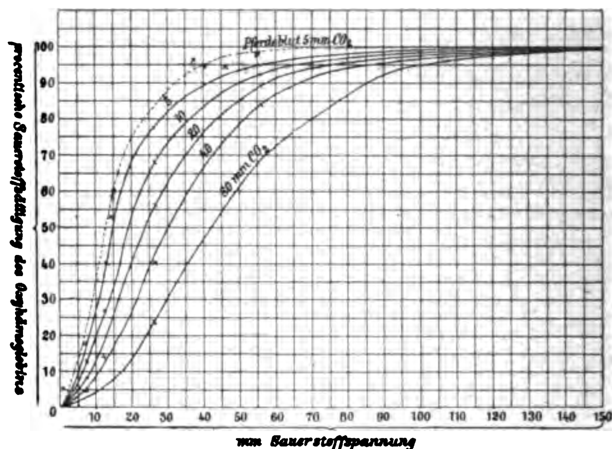
Der Sauerstoff bindet sich an das Hb in Form einer lockeren dissoziablen Verbindung, über die S. 117 des Nötige gesagt ist. Je größer also der Partialdruck des O, in der Umgebung ist, desto größere Mengen werden vom Hb aufgenommen; und wenn dieser Druck sinkt, wird ein Teil davon wieder abgegeben. Immerhin ist die Affinität des Hb zum O_2 so groß, daß schon bei einer Sauerstoffspannung, welche der der Atmosphäre entspricht, also etwa 160 mm ($^1/_5$ von 760), das Hb fast quantitativ, und auch schon bei der Spannung in der Lungenalveolenluft von etwa 100 mm praktisch genügend gesättigt ist (s. u.).

Kommt also das venöse Blut mit einer ungenügenden Sättigung an O_2 in den Lungen mit Luft in Berührung, so genügt die dort vorhandene Spannung an O_2, um das Hb praktisch vollkommen mit O_2 zu versorgen. Das Blut geht also mit fast voller Sättigung aus den Lungen heraus, um nun das lebenswichtige Gas zu den Geweben zu bringen. Dort wird ein Teil des O_2 zu den vitalen Oxydationen verbraucht, wobei die Sättigung des Hb durch Dissoziation der lockeren Verbindung absinkt; und andererseits belädt sich das Blut mit CO_2, das bei der Oxydation entstanden ist; dann kehrt das Blut zu den Lungen zurück, wo es seine Kohlensäure abgibt und sich von neuem mit O_2 belädt.

Diese Verhältnisse der Sauerstoffaufnahme in Abhängigkeit von der Hb-Menge werden nun im lebenden Körper dadurch kompliziert, daß sich das Blut in bezug auf seine Fähigkeit der Sauerstoffaufnahme und die Dissoziation des O_2-Hb etwas anders verhält als reine Hb-Lösungen, weil im Blute die Kurve durch chemische Einflüsse verändert wird. Die wichtigste Tatsache ist, daß bei Anwesenheit von CO_2, und zwar steigend mit ihrem Partialdruck, die Dissoziation

des O_2-Hb erheblich gesteigert wird. Diese Steigerung ist freilich merklich nur bei geringen Sauerstoffspannungen, kaum bei den Spannungen, wie sie in der Lungenluft vorkommen (vgl. Kurve). Gerade also im Gewebe, wo die O_2-

Fig 7.



Verlauf der Sauerstoffdissoziation bei verschiedenem CO_2-Gehalt. (Hundeblut bei 38°) nach *Bohr.*

Spannung sehr gering wird, würde die Anwesenheit der CO_2 dazu beitragen, noch etwas mehr O_2 freizusetzen, und um so mehr, je mehr CO_2 vorhanden ist, je intensiver also das Gewebe gearbeitet hat. Dieser Einfluß ist kein spezifischer; denn außer der CO_2 haben auch andere Säuren eine ähnliche Wirkung, wie Milchsäure usw. Auch der verschiedene Gehalt an Salzen (Karbonate, Phosphate) bedingt Veränderungen der Kurve. Diese Wirkung beruht auf der von der Anwesenheit schwacher Säuren und deren Salzen stark abhängigen Wasserstoffzahl: eine Steigerung der Dissoziation beim Anwachsen der Wasserstoffzahl bis auf $[H^{\cdot}] = 10^{-6}$ ist von *Rona* experimentell erwiesen worden.

Jedenfalls scheint es sicher, daß das verschiedene spezifische Gasbindungsvermögen in verschiedenen Fällen, z. B. bei verschiedenen Tierarten, nicht auf Verschiedenheiten des Blutfarbstoffes, sondern auf der Wirkung des verschiedenen Milieus an Ionen, resp. CO_2 beruht. Diese scheint auf physikalisch-chemischen Änderungen

des Hb, nämlich Bildung von Molekularaggregaten zu basieren.

Die Formen der Bindung der Kohlensäure im Blute, abgesehen von der einfachen Absorption, sind noch nicht völlig aufgeklärt. Sie ist sowohl in den BK. als im Plasma enthalten. Und zwar ist ein Teil jedenfalls als undissoziertes Alkalibikarbonat enthalten, ein anderer Teil als Bikarbonation HCO_3' an Alkalien oder an Eiweißkörper gebunden.

Bei Zufuhr von CO_2 werden die Alkali-Eiweißverbindungen zerlegt, das Eiweiß elektrisch umgeladen, und es kann die CO_2 sich dann an die Alkalien und auch an die Eiweißkörper binden. Auch diese Verbindungen sind dissoziabel, so daß sie bei hohem Partialdruck CO_2 binden, bei sinkendem wieder abgeben, indem dann die Eiweißkörper sich wieder mit Alkali verbinden. Letzteres geschieht in der Lunge. Im Plasma spielt sich dies vor allem an den Globulinen ab, in den BK. kommt vor allem das Hb als aufnahmefähig für CO_2 in Betracht (Carbohämoglobin, S. 122). Über den Austausch von CO_2 zwischen Plasma und BK. siehe S. 382. Die Verteilung der CO_2-Mengen auf diese verschiedenen Anteile ist bei arteriellem Blut etwa folgende (nach *Loewy*).

in 100 cm^3	Physik. abs.	als Bicarbonat im Plasma	organisch im Plasma	an Hb.	Bicarbonat in BK.	total
arter. Blut bei 30 mm CO_2-Spannung	1,9 cm^3 (davon 0,7 in BK.)	12 cm^3	11,8 cm^3	ca. 7,5 cm^3	ca. 6,8	40 cm^3

Aus der Wasserstoffzahl des Blutes ergibt sich andererseits, daß rund 8% als freies CO_2, 73,5 als Bikarbonat-Ion, 18,5 als undissoziiertes Natriumbikarbonat im Gesamtblut vorhanden sind (*L. Michaelis*).

Wie aus dem Gesagten hervorgeht, muß das arterielle Blut reicher an Sauerstoff sein, als das venöse, während für die CO_2 es umgekehrt steht.

Der O_2-Gehalt des Arterienblutes schwankt selbst bei denselben Tierarten in ziemlich weiten Grenzen, wie ja auch Zahl der BK und Hb-Gehalt schwanken. Als Mittelzahl kann man beim Menschen und Hunde etwa 20 Vol. %, bei Vögeln und Herbivoren etwa 10 bis 15% ansehen. Der Gehalt an CO_2 beträgt im Arterienblute etwa 30—40 Vol. %. Im venösen Blute ist der Sauerstoffgehalt um etwa 8% verringert, der CO_2-Gehalt um 10—20% vermehrt. Jedoch sind die Schwankungen im Gasgehalt des Venenblutes sehr viel stärker als die des arteriellen, sie hängen in weitem Maße von dem Verhältnis der oxydativen Prozesse in dem betr. Venengebiete und seiner relativen Durchblutung ab. Im Erstickungsblute fand man bis 70% CO_2 und nur noch 0—2% Sauerstoff.

Wichtiger noch als diese Bestimmung der Gasmengen im Blute ist es aber noch, zu wissen, welche Spannungen die Gase aufweisen. Denn nach den Spannungen der Gase in Blut und Lungenalveolen einerseits, in Blut und Geweben andererseits richtet sich das Maß der Bewegung der Gase.

Diese sind nicht identisch mit den analytisch gefundenen Mengen, weil bei steigender Temp. sowohl die rein absorbierten wie die dissoziabel gebundenen Gasmengen immer größere Spannungen aufweisen. Ferner hängt natürlich die Spannung wieder vom Dissoziationsgrad des O_2Hb ab; und diese wieder von der Wasserstoffzahl.

Die Spannung der Blutgase kann man im Prinzip in der Weise bestimmen, daß man eine Gasmischung ausprobiert, an welche das Blut weder Gas abgibt noch von ihr Gas aufnimmt. Dann ist die Spannung der Gase im Blute gleich der Spannung derselben Gase im überstehenden Gasgemisch, die durch die Analyse des Gemisches festgestellt werden kann (Aerotonometrie).

Auf diese Weise hat man für die Spannungen im Blute unter verschiedenen Verhältnissen usw. eine Reihe von Werten ermittelt.

Aus diesen Feststellungen geht hervor, daß der mittlere Wert der O_2-Spannung im Arterienblute etwa 80 mm Hg, im Venenblute etwa 20—35 mm Hg beträgt. Demgegenüber steht nun die Sauerstoffspannung in der Luft der Lungenalveolen, die bei Seehöhe

etwas über 100 mm Hg (gegen etwa 150 in der Umgebungsluft) beträgt. Diese ist also stets erheblich höher als die mittlere Sauerstoffspannung im venösen Blut.

Es besteht also ein Druckgefälle für Sauerstoff von der Alveolenluft zum Blute, dem folgend eben der Sauerstoff durch die Lungenoberfläche diffundierend ins Blut eindringt, dort erst absorbiert und dann chemisch gebunden wird, worauf neue Gasmengen eintreten und gebunden werden, bis schließlich der Spannungsausgleich erfolgt ist: das Blut sich (annähernd) mit O_2 gesättigt hat und nun als arterielles Blut durch die Lungenvene abgeführt wird. Seine O_2-Spannung beträgt dann etwa 80 mm. Umgekehrt ist die Spannung an CO_2 im venösen Blut meist etwas höher als die der Alveolenluft (ca. 45 mm), so daß ein Druckgefälle vom Blut zur Luft sich einstellt, und die CO_2 ausgeschieden wird.

Im wesentlichen kann man also die Aufnahme von genügenden Mengen O_2 und die Abgabe von CO_2 in den Lungen auf Grund einfacher physikalischer Diffusion der Gase erklären.

Wenn man nämlich berechnen will, welche Mengen von Sauerstoff maximal von den Lungen überhaupt aufgenommen werden können, muß man kennen: 1. die gesamte resorbierende Oberfläche der Lungen. Diese beträgt beim Menschen mindestens etwa 100 qm. 2. die Menge O_2, die in der Zeiteinheit durch die Oberflächeneinheit passieren kann. Diese hängt wieder ab von der spezifischen Durchlässigkeit der Lungenoberfläche, die etwa doppelt so groß ist als die des Wassers, zweitens von der Dicke der zu passierenden Schicht, ferner von der Spannungsdifferenz und der speziellen Diffusionsgeschwindigkeit des Gases. So hat *Zuntz* berechnet, daß in Seehöhe mindestens 6 Liter Sauerstoff pro Minute durch die ganze Lunge aus der Luft hindurchgehen können, wenn die Ventilation ausgiebig genug Luft heranschaffen kann. Das ist aber mehr als doppelt soviel, als die allergrößten Arbeitsleistungen beanspruchen. Die Lunge als solche ist also auf jeden noch so großen Anspruch vorbereitet.

Die Kohlensäure wird noch leichter abgegeben, weil ihre Diffusionsgeschw. etwa 25 mal größer ist als die des Sauerstoffes.

Trotzdem also diese Berechnungen ausreichen würden, ist doch die Meinung aufgetreten (*Bohr*), daß außerdem in

der Lunge, namentlich bei starker Inanspruchnahme (Muskelarbeit), echte Sekretionsprozesse statthaben, daß einerseits die Lunge durch spezifische Zellkräfte Sauerstoff in das Blut hineinsezerniert, andererseits CO_2 aus dem Blut nach außen. Daß es echte Sekretion von Gasen in der Tat gibt, zeigt das Studium der Schwimmblase der Fische, bei der aus dem Blute Sauerstoff gegen einen sehr viel stärkeren Partialdruck unter Nerveneinfluß sezerniert wird. Da *Bohr* nun auch im arteriellen Blute bisweilen höhere Partialdrucke an O_2 als in der Alveolarluft gefunden zu haben glaubt, und dasselbe umgekehrt bei der CO_2, so nahm er auch hier Sekretionsprozesse an. Die Frage ist noch unentschieden.

Umgekehrt wie in den Lungen wandern nun die Gase in den Geweben. In dem Maße, wie diese ihren Sauerstoff verbrauchen, sinkt sein Partialdruck; dann strömt aus dem Blute zunächst der im Plasma absorbierte Sauerstoff dem Druckgefälle nach; dadurch aber steigt wieder die Dissoziation des O_2Hb, die noch durch die neugebildete CO_2 verstärkt wird (S. 394), und es wird wieder Sauerstoff verfügbar; das geht so lange, bis der O_2-Bedarf des Gewebes gedeckt ist und Gleichgewicht eingetreten ist. Und umgekehrt geht aus den Geweben mit hoher CO_2-Spannung so lange CO_2 in das Blut über, bis auch hier Gleichgewicht vorhanden ist.

Nun kann natürlich das Blut diese Funktion, die Gewebe immer wieder mit neuem O_2 zu versorgen, nur dann erfüllen, wenn es erstens in genügender Menge in die verbrauchenden Gewebe geleitet wird, wenn es andererseits in den Lungen mit genügenden Mengen Luft in Berührung kommt. Dazu dienen nun automatische Regulationen. Durch Reize, die von den arbeitenden Muskeln ausgehen, werden einerseits die Gefäße erweitert, die zirkulierende Blutmenge also vermehrt, andererseits wirken diese Reize auch auf das in dem verlängerten Mark liegende Atemzentrum, so daß die Lungenventilation gesteigert wird. Die Hauptrolle spielt dabei die entstehende CO_2 selbst, die als ein auf die Nervenzentren wirkender Reizstoff erkannt ist; nach *Winterstein* ist dies eine reine Säurewirkung durch Vermehrung der Wasserstoffzahl des Blutes, keine spezifische Wirkung der Kohlensäure. Diese wirkt dadurch automatisch regulierend auf die richtige Zu-

sammensetzung der Blutgase. Je mehr CO_2 bei intensiver Verbrennung in den Muskeln entsteht, desto schneller wird durch Erhöhung der Lungenventilation für ihre Fortschaffung und den Ersatz des Sauerstoffes gesorgt. Treten an den arbeitenden Muskel plötzlich starke Anforderungen heran, so kann u. U. diese Art der Regulation nicht schnell genug arbeiten, dann tritt der S. 87 erwähnte sauerstofflose Stoffwechsel in Funktion, der einerseits die Energieleistungen für eine kurze Zeit ermöglicht, bei dem sich aber andererseits noch wirksame Reizstoffe, z. B. Milchsäure, bilden, die ihrerseits wieder zu einer schnelleren Regulation beitragen.

Bei sehr großen Anforderungen kommt es zu einer gewaltigen Steigerung der Lungenventilation, und damit zu großen Anforderungen an die Atemmuskulatur, die sich in forciertem Atmen resp. wirklicher Dyspnoe äußern.

Eine gewisse Anpassung an das Sinken der O_2-Spannung soll andererseits dadurch erfolgen, daß diese eine Reizung des Knochenmarkes und dadurch eine Vermehrung der Erythrozyten herbeiführt.

Alle diese Regulationen sind natürlich nur bis zu einer gewissen Grenze wirksam. Bei übergroßen Anforderungen kann es zur Anhäufung von ungenügend abgebauten Stoffen im Körper kommen, die dann als Gifte wirken. Besonders ist dies der Fall, wenn die Lungenventilation trotz größter Anstrengung nicht in der Lage ist, genügende Mengen Sauerstoff in die Lungen zu bringen, wie dies in großen Höhen der Fall ist, wo die Sauerstoffspannung der Außenluft sehr gering ist. Es treten dann Störungen auf, die jedenfalls die Hauptursache für das Zustandekommen der Bergkrankheit sind.

Wenn durch irgendwelche Umstände, wie z. B. mechanische Verlegung der Atemwege, allzu geringen Sauerstoffdruck in sehr großen Höhen (Ballonfahrten) usw. die Lungenventilation dauernd nicht mehr imstande ist, genügende Mengen Sauerstoff in die arbeitenden Gewebe zu leiten, so kommt es zur Erstickung der Gewebe, deren Sauerstoffspannung auf Null sinkt. Gleichzeitig bilden sich übergroße Mengen von ungenügend verbrannten giftigen Stoffen, so daß schließlich unter schweren Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems der Tod durch Erstickung erfolgt.

V. Aufnahme und Abgabe der Nährstoffe durch die Zelle und die Gewebe.*

[illegible] nach Bedarf ihre Sekretstoffe abgibt. Die Gesetze aufzusuchen, nach denen sich dieser Austausch zwischen den Zellen und der sie umgebenden Flüssigkeit vollzieht, ist eine der reizvollsten, aber auch schwierigsten Aufgaben der physiologischen Chemie. Einen Teil der verwickelten Erscheinungen hat man auf Grund der physikalisch-chemischen Gesetze unter Annahme einer bestimmten Bauart der Zelle zu erklären vermocht, im wesentlichen auf Grund der Filtration,

*) Von diesen Fragen kann hier nur das Allernötigste in großen Umrissen gegeben werden. Für näheres Studium verweise ich auf das klassische Werk von *R. Höber*, Physikal. Chemie der Zelle und Gewebe. Leipzig 1914 und das bei aller Kürze gründliche und reichhaltige Buch von *A. v. Tischermak*, Allg. Physiol., Berlin 1916.

sowie der Diffusion und der Osmose durch eine semipermeable Membran; aber Vieles bleibt noch aufzuklären übrig. Die Zellen weisen in der Auswahl der einzelnen Stoffe in Aufnahme und Abgabe so strenge Spezifitäten auf, daß man immer noch überall mit spezifischen Zellkräften rechnen muß, in der Hoffnung, daß die Fortschritte in der Erkenntnis der Kolloide usw. dieses unbekannte Gebiet immer mehr verkleinern werden.

Die Filtration ist wohl die am einfachsten verständliche der Kräfte, die eine Bewegung von Stoffen bewirken können. Wenn eine Membran für einen Stoff, z. B. Wasser und Salze, durchgängig ist, und wir setzen auf der einen Seite der Membran einen größeren hydrostatischen Druck als auf der anderen, so wird eine gewisse Menge der permeablen Stoffe durch die Membran hindurchgedrückt werden, und zwar wird die Menge abhängen einerseits von der Höhe der Druckunterschiede, andererseits von der Durchlässigkeit der Membran. Sind die „Poren" dieser Membran sehr eng, so werden nur Wasser und Salze passieren können, werden sie weiter, so werden schließlich auch Kolloide, wie Eiweiß, hindurchgehen. Solche Filtrationsprozesse kommen im Tierkörper so gut wie ausschließlich beim Übergang von und in die Blutkapillaren vor, wo wir in dem von der Herzarbeit abhängigen Blutdruck in den Kapillaren einen wirklich variablen Faktor des hydrostatischen Druckes haben. Der Gegendruck ist die Turgescenz der Organe, die um so größer wird, je mehr Wasser aus den Kapillaren in sie hineingedrückt wird, und so dem Filtrationsdrucke das Gleichgewicht hält. Normalerweise finden also solche Filtrationsprozesse statt beim Übertritt vom Wasser in die Gewebe und umgekehrt; unter pathologischen Verhältnissen entstehen so die Transsudate, wenn der Abfluß durch die Nieren gestört ist oder die Kapillarwand abnorm durchlässig wird, und dies kann sich bei weiterer Erhöhung der Durchlässigkeit bis zum Austritt von reichlich Eiweiß (Exsudate) und sogar Blutkörpern steigern. Inwieweit aber Filtrationsvorgänge auch bei den komplizierteren Austauschvor-

gängen wesentlich mitwirken, so schon bei der Lymphbildung, vor allem aber bei der Milch- usw. Sekretion, bei der Darmresorption und vor allem bei der Nierentätigkeit, das sind die umstrittensten Fragen in der Zellphysiologie. Es hat aber doch den Anschein, als ob die Filtrationslehre allmählich aus einer ihrer Positionen nach der anderen hinausgeworfen würde: die scheinbar so einfache Ansicht führt bei genauerer Erkenntnis der Tatsachen zu solchen Schwierigkeiten, daß ihr jedenfalls nicht die Hauptrolle zukommt. Wir wollen annehmen, daß bei allen diesen Vorgängen eine Filtration aus den und in die Kapillaren mitwirkt, daß aber die Hauptaufgabe den physikalisch-chemischen Kräften zufällt, die zwischen Zelle und Flüssigkeit sich abspielen. Diese wirken in allen Fällen eines solchen Austausches, also bei der Resorption im weitesten Sinne, der Aufnahme von Substanzen in die Zelle, wie auch bei der Sekretion im weitesten Sinne, also bei jeder Abgabe irgendeiner Substanz durch irgendeine Zelle. Auf die Verschiedenheiten, die sich bei einzelnen Prozessen noch auffinden lassen, werden wir am geeigneten Orte hinweisen. Die Grundlage für die physikalisch-chemische Deutung der Ausscheidungsprozesse ist die Organisation der Zelle selbst.

1. Der Bau der Zelle.

Der morphologische Aufbau der Zelle aus Protoplasma und Kern soll uns hier nicht beschäftigen, ebensowenig die Frage der Abgrenzung der Funktionen auf diese beiden Komponenten. Hier soll nur der physikalisch-chemische Bau der Zellsubstanz in seinen Grundzügen geschildert werden.

Nach der vielfach angenommenen Ansicht von *Bütschli* hat die Zellsubstanz den Bau eines Schaumes oder von Waben. Sie besteht aus einem Gerüstwerk von Kolloiden, die sich in gequollenem Zustande befinden, jenem Zwischenstadium zwischen fest und flüssig, das für die Kolloide charakteristisch ist (vgl. S. 263).

In den von diesem Gerüste gebildeten Hohlräumen befinden sich nun Flüssigkeiten, die Lösungen der Zell-

stoffe darstellen. Ferner auch feste Niederschläge, Zelleinschlußsubstanzen, die am direkten Austausch nicht unmittelbar teilnehmen. Diese kleinen Hohlräume besitzen nun eine gewisse Selbständigkeit insofern, als die Zusammensetzung ihres Inhaltes zeitweilig von dem der Nachbarräume verschieden sein kann. Es ist also möglich, daß sich in den verschiedenen Abteilen der Zelle zu gleicher Zeit Reaktionen verschiedener Art abspielen können. Diese Möglichkeit, daß die Zelle zu gleicher Zeit verschiedene chemische Funktionen erfüllen kann, erhöht natürlich ihre Elastizität in der Anpassung an Stoffwechselvorgänge ganz außerordentlich.

Ganz grob kann man sich dies so vorstellen, daß etwa in der einen Zellkammer ein Glykogenmolekül durch ein Zellferment zu Zucker abgebaut wird, in einer anderen der vorher gebildete Zucker gerade ausgeschieden wird, in einer dritten Natriumionen aufgenommen werden, in einer vierten schließlich der Prozeß der Neubildung von Eiweiß sich vollzieht.

Aber diese Selbständigkeit ist natürlich nur eine beschränkte. Die Wände, welche die Zellkammern trennen, sind nur bis zu einem gewissen Grade trennend; sobald die Differenzen in den einzelnen Kammern gewisse Grenzwerte übersteigen, tritt wieder ein Ausgleich in der Zusammensetzung ein.

Dieselben Kräfte nun, welche diesen Ausgleich innerhalb der Zelle bewirken, sind es auch, die im Prinzip den Ausgleich zwischen Zelle und Außenflüssigkeit zu vollziehen haben, denn im wesentlichen sind die Wände, welche die Zelle nach außen hin absperren, aus demselben Material gebildet, wie die Wände im Zellinnern. Und die Kräfte sind also auch dieselben innerhalb und außerhalb der Zelle; vor allem kommen dabei der Verteilungssatz, die Diffusion und die Osmose in Betracht.

2. Die Kräfte des Austausches.

a) Der Verteilungssatz.

Bringen wir zwei Lösungsmittel zusammen, die sich wenig oder gar nicht miteinander mischen, z. B. Äther und Wasser, und bringen in das Gefäß eine Substanz, die in beiden Lösungsmitteln löslich ist, wo wird sich

die Substanz in beiden Mitteln auflösen. Die Menge der gelösten Substanz in den beiden Medien hängt natürlich ab von der relativen Menge beider Stoffe: je mehr des einen vorhanden, desto mehr Substanz wird sich darin lösen. Sie hängt aber ebensowohl ab von der spezifischen Löslichkeit der Substanz in den Medien. Nehmen wir z. B. NaCl, so bleibt dies ganz im Wasser, nehmen wir Fett, so geht es ganz in den Äther. Zwischen diesen Grenzfällen wird sich die Substanz in den beiden Medien verteilen nach der Maßgabe ihrer relativen Löslichkeit, in der Art, daß das Verhältnis der Konzentrationen immer das gleiche bleibt, welche verschiedenen Mengen zweier Lösungsmittel man auch anwendet. Dieses Gesetz, das für alle Lösungen gilt, nennt man den Verteilungssatz.

Für den Austausch der Zelle am wichtigsten wird dieser Satz dadurch, daß auch quellungsfähige Emulsionskolloide für manche Stoffe und ganz besonders für Salze als Lösungsmittel dienen können. Wir haben also hier eine Verteilung der Salze zwischen dem Wasser als dem einen Lösungsmittel und den Kolloiden als dem anderen. Wenn nun auch die Lösungsfähigkeit für die einzelnen Salze und die einzelnen Kolloide an sich verschieden ist und durch Änderungen der Bedingungen (Temperatur, Reaktion usw.) weiter beeinflußt wird, so wird sich doch für jedes Salz und jedes Kolloid bei gleichen Bedingungen ein Gleichgewichtszustand nach dem Verteilungssatz einstellen.

Zwischen dem Salzgehalt des Umgebungswassers und dem des Quellungswassers stellt sich also ceteris paribus ein vom Gesamtgehalt abhängiger Gleichgewichtszustand her. Wächst nun die Konz. des Elektrolyten, so geht mehr Salz in das Quellungswasser über: es wird also Salz in die Zelle aufgenommen, sinkt sie, so gibt die Zelle den betr. Elektrolyten an die Umgebung ab. Wir haben also den einen Mechanismus der Aufnahme und Abgabe von Stoffen seitens der Zelle auf diese Verteilung zurückzuführen. Außer für Salze gilt dies auch für andere Stoffe, wie Zucker und Alkohol.

Es steht also die Aufnahme von Substanzen in

eine Zelle im engsten Zusammenhang mit der Löslichkeit der Stoffe in der kolloiden Grenzschicht. Wenn also umgekehrt engere Beziehungen zwischen den aufzunehmenden Stoffen und der kolloiden Grenzschicht nicht existieren, so ist eine Aufnahme nach diesen einfachen Prinzipien nicht möglich. Dieser Fall liegt aber in der Tat für die allermeisten einer direkten Untersuchung zugänglichen Zellmembranen vor. Die Grenzschicht besteht hier aus Kolloiden, die zu Salzen, aber auch z. B. zu Zucker anscheinend eine äußerst geringe Affinität besitzen. Wahrscheinlich sind es Lipoide, Cholesterine und Phosphatide. Dann gestaltet sich die Verteilung so ungünstig, daß Elektrolyte, ferner Zucker usw. praktisch überhaupt nicht aufgenommen werden, sondern nur solche, die eine Affinität zu den Grenzlipoiden haben, wie z. B. Fette, Alkohole, Harnstoff. Dann wird die Grenzschicht also für die allermeisten physiologisch wichtigen Stoffe impermeabel; wodurch der Verteilungssatz in engste Beziehungen zur Osmose und Diffusion tritt.

Die Sache liegt tatsächlich so, daß wir geradezu für die Aufnahme von Elektrolyten in die Zelle selbst bislang gar keine Erklärung haben und mit ganz spezifischen Zellkräften rechnen müssen, worauf wir S. 411 zurückkommen werden.

b) Diffusion und Osmose.

Die Moleküle eines Stoffes, der sich in einer verdünnten Lösung befindet, haben das Bestreben, innerhalb der Lösung einen möglichst großen Raum einzunehmen, genau wie dies die Gase tun. Sie werden sich also zunächst in dem gesamten ihnen zur Verfügung stehenden Raum, eben dem Lösungsmittel, gleichmäßig verteilen. Darauf beruht die sog. Diffusion. Schichtet man also eine Lösung von z. B. Kupfersulfat auf Wasser, so wird nach einiger Zeit sich das Salz gleichmäßig verteilt haben. Der treibende Faktor der Diffusion heißt „osmotischer Druck"; er ist das Analogon des Gasdrucks. Gerade so wie Druckdifferenzen in einem Gasraum Bewegungen verursachen, die schließlich zu

einer gleichmäßigen Verteilung des Gases führen, so bewirken osmotische Druckdifferenzen das Verschwinden von Konzentrationsdifferenzen in einer Lösung.

Trennen wir eine Lösung, etwa von Kupfersulfat, von reinem Wasser durch eine tierische Membran, dann besteht auf beiden Seiten dieser Membran ein osmotischer Druckunterschied, der das Salz dazu bringt, nunmehr in größerer oder geringerer Geschwindigkeit durch die Membran durchzudiffundieren. Zu dieser einen Art, die Druckunterschiede auszugleichen, tritt aber im gedachten Falle eine zweite, die schneller wirkt, es geht nämlich das Wasser, das leichter durch die Membran passiert, von der anderen Seite hindurch zum Kupfersulfat. Diese Bewegung des Wassers nennt man Osmose. Es dringen also so lange Salzmoleküle von der einen Seite, Wassermoleküle von der anderen Seite durch die Membran, bis Gleichgewicht, d. h. Konzentrationsgleichheit hergestellt ist. Dabei hat sich aber die Menge an Flüssigkeit auf der Kupfersulfatseite vermehrt, auf der Wasserseite vermindert. Bei jedem Durchgang durch Membranen strömt also Wasser nach der Seite des höheren osmotischen Druckes (Osmose), das Salz nach der Seite des niederen osmotischen Druckes (Diffusion). Nun braucht aber auf der einen Seite der Membran durchaus nicht reines Wasser zu sein. Es kann auch eine andere Salzlösung sein. Dann übt diese auch einen osmotischen Druck in entgegengesetzter Richtung aus und wird ebenfalls die Membran entgegengesetzt zu der Richtung des Kupfersulfats passieren.

Dann hängt aber der Grad des Übertrittes beider Salze sowohl von ihrem osmotischen Druck und von ihrer Diffusionsgeschwindigkeit als auch von der relativen Durchlässigkeit der Membran ab, es gibt also komplizierte Verhältnisse. Einfacher gestalten sich die Dinge, wenn man Membranen anwendet, die für Wasser durchlässig, für den gelösten Stoff aber undurchlässig sind, die sog. semipermeablen Membranen. Solche kann man künstlich herstellen, als solche sind aber für die physiologisch wichtigsten Stoffe, z. B. Salze auch

die meisten lebenden Zellmembranen anzusehen. Dann liegt also die Sache so, daß alle osmotischen Druckunterschiede nicht durch Bewegungen des gelösten Stoffes (Diffusion), sondern ausschließlich durch Bewegungen von Wasser (Osmose) ausgeglichen werden können: ist in der Zelle ein höherer osmotischer Druck als in der Gewebsflüssigkeit, so strömt Wasser von außen in die Zelle hinein, ist er draußen größer, so muß die Zelle Wasser abgeben. In letzterem Falle ist die umgebende Flüssigkeit für die Zelle hypertonisch, in ersterem hypotonisch. Ist der osmotische Druck drinnen und draußen gleich, so bleibt der Wassergehalt der Zelle unverändert, dann ist die Flüssigkeit isotonisch.

Diesen Zustand der Isotonie und damit den osmotischen Druck in den Zellen kann man nun leicht bestimmen. Denn durch Abgabe oder Aufnahme von Wasser ändert sich das Zellvolumen: wenn man also eine Lösung findet, in der sich das Volum einer bestimmten Menge von Zellen, z. B. Blutkörpern, nicht ändert, so ist diese Lösung isotonisch und hat denselben osmotischen Druck wie die Zelle selbst. Auch dadurch, daß schon bei der geringsten Hypertonie die Schrumpfung einiger Pflanzenzellen sich durch Ablösung des Protoplasma von der Wand kundgibt (Plasmolyse), kann man die isotonischen Lösungen auffinden.

Bei semipermeablen Membranen läßt sich leicht die physiologisch wichtige Tatsache zeigen, daß Filtration und Osmose des Wassers entgegengerichtet sein müssen. Nehmen wir eine semipermeable Membran (Zelle), die innen salzhaltig und außen von Wasser umgeben ist. Dann will das Wasser von außen nach innen der osmotischen Strömung folgen, kann dies aber nur, wenn der osm. D. größer ist als der hydrostatische Druck im Innern, und tut dies so lange, bis die Steigerung des hydrostatischen Druckes innen seiner weiteren Bewegung Stillstand gebietet. Soll aber Wasser von innen nach außen filtriert werden, so muß der Innendruck, der hydrostatische Filtrationsdruck, größer werden als der osmotische Druck von außen nach innen, sonst geht kein Wasser heraus. Filtration und Osmose sind also hier geradeswegs Antagonisten.

Dabei ist es natürlich ganz gleichgültig, welcher chemischen Natur die gelösten Stoffe drinnen und draußen sind, wenn nur die Membran für sie nicht durchgängig ist. Denn die Größe des osm. D. hängt ja, wie aus den einleitenden Worten hervorgeht, nur von der

ferner, daß das Wasser in die Zellen eindringen kann. Wasser kann durch eine reine Lipoidhülle nicht permeieren, es müssen also Strukturen angenommen werden, die aus Mosaiken von z. T. lipoiden Stoffen, z. T. Kolloiden, namentlich Eiweißkörpern bestehen; nur dann kann man erklären, warum von allen Stoffen nur das Wasser und die „lipotropen" Substanzen permeieren.

Aber ganz abgesehen von der Schwierigkeit, die Permeabilität selbst zu erklären, erwächst die viel größere, zu erklären, auf welchem Wege denn der Austausch der nicht (oder nur sehr wenig) permeablen Stoffe geschieht. Denn permeabel sind gerade die allerunwichtigsten Stoffe (außer Wasser); die wichtigen Nährstoffe (Zucker, Aminosäuren) kaum.

Nun finden wir allerdings ganz zweifellos eine Permeabilität bei tierischen Membranen. Es ist festgestellt, daß sowohl die Darmwand als auch die Kapillarwände und ebenso die Wände der serösen Höhlen für die osmotisch wirksamen Stoffe permeabel sind. Sowohl die Erscheinungen der Resorption aus den serösen Höhlen als auch der Übergang von gelösten Stoffen aus den Kapillaren in die Gewebsflüssigkeit, und umgekehrt, sind fast restlos unter Zuhilfenahme von Filtrationserscheinungen durch Diffusion und Osmose zu erklären.

Eine wichtige Rolle spielen beim Austausch zwischen Kapillaren und Gewebsflüssigkeit die Eiweißkörper, für welche die Wand nicht permeabel ist, und die deshalb dauernd einen geringen osmotischen Überdruck innerhalb der Blutbahn aufrechterhalten, auch wenn der Partialdruck der Salze sich durch Diffusion ausgeglichen hat. So kann also Wasser aus den Geweben ins Blut kommen, während es umgekehrt wohl unter Beihilfe der Filtration übergeht.

Es fragt sich nun, ob hier tatsächlich die Zellen für Salze permeabel sind, oder wie man sonst die Sache erklären kann. Für den Darm hat *Höber* wohl sicher nachgewiesen, daß die auf Wasser und lipoidlösliche Stoffe beschränkte Permeabilität der Zellen auch hier zu Recht besteht, und daß die nicht permeierenden Stoffe, wie Salze usw., nicht durch die Zellen, sondern zwischen

den Zellen passieren können. Es sind also die Zwischensubstanzen permeabel, Eiweißstoffe, welche Salze usw. nach Maßgabe des Verteilungssatzes passieren lassen. Für die Kapillarwand ist dieselbe Idee aufgestellt worden, jedoch nicht ohne Widerspruch geblieben.

Was aber bei diesen Membranen noch auf diese oder andere Weise vielleicht umgangen werden kann, stellt sich uns unweigerlich in den Weg, wenn wir nun auf das Kernproblem stoßen, wie denn nun die Zelle selbst gelöste Stoffe aufnimmt und abgibt.

Nach den experimentellen Ergebnissen an Einzelzellen, der mangelnden Permeabilität gerade für die wichtigsten Zellstoffe, fehlt uns für den Austausch der gelösten Stoffe jede einfache physikalische Erklärungsmöglichkeit. Man muß also immer noch neben die physikalische Permeabilität der Zelle die physiologische setzen, was natürlich nichts weiter als vorläufigen Verzicht auf eine Erklärung bedeutet, wenn auch schon manche interessanten Einzelbefunde weiter den Weg zu weisen scheinen. Die Permeabilität ist anscheinend ihrerseits vom physiologischen Milieu abhängig, und wechselt mit den Anforderungen und damit zusammenhängenden Reizen. Die Bedingungen, die diesen oder jenen Stoffen den Durchgang gestatten, hängen wohl sehr wesentlich vom jeweiligen Aktivitätszustand der Zelle ab. Die Zelle nimmt eben tatsächlich in Quantität und Qualität nur das auf, was sie braucht, und gibt nur das Überflüssige ab; und diese wählende, also unerklärte physiologische Permeabilität ist sehr nützlich; denn wäre die Zelle für alle möglichen Stoffe in verschiedenster Menge zu jeder Zeit zugänglich, wäre sie von einer permeablen Grenzschicht umgeben, so könnte sie diese Auswahl nicht treffen und ihre Ökonomie nicht aufrechterhalten. Die Durchlässigkeit für lipoidlösliche Stoffe ist manchmal für die Zelle durchaus unerwünscht, denn ein großer Teil der Gifte, namentlich die Narkotika, greifen gerade wegen ihrer Lipoidlöslichkeit in das Getriebe der Zelle schädigend ein. Die experimentell nachweisbare Lipoidmembran spielt möglicherweise beim

wahren physiologischen Stoffaustausch nur eine untergeordnete Rolle.*)

Zu dieser Schwierigkeit kommen aber noch weitere: es gibt zahlreiche Fälle, wo Stoffe im Organismus in einer Richtung bewegt werden, die dem freiwilligen Diffusions- oder osmotischen Gefälle entgegenläuft. Das bekannteste Beispiel ist die Harnbildung, bei der aus dem Blute Salze, wie NaCl, gegen die Diffusion aus dem ärmeren Blut in den reicheren Harn abgeschieden werden müssen; solche Beispiele liefert auch die Sekretion anderer Drüsen, bei der Stoffe, die in geringer Konzentration im Blut vorhanden sind, in der Drüsenzelle gespeichert und in höherer Konz. (event. chemisch verändert) wieder ausgeschieden werden.

Und den Gipfel der Schwierigkeiten sehen wir, wenn wir die Fälle untersuchen, wo die Zelle beides leistet, nämlich erstens überhaupt Stoffe aufnimmt, die nach den Permeabilitätsverhältnissen eigentlich nicht in sie hinein könnten, und dazu noch entgegen dem osmotischen Gefälle. Wie z. B. kommt das K in so hoher Konz. in die roten Blutkörper hinein, oder gar, wie verschafft sich die Thyreoidea ihr Jod, das in den Nahrungsmitteln meist analytisch überhaupt nicht zu finden ist? Solche Speicherungsvorgänge finden sich sehr häufig.

Dieses ausgesprochene Selektionsvermögen der Zelle, das sich ja bei jeder einzelnen im Aufbau ihrer spezifischen Substanz aus der gleichförmigen Nährflüssigkeit deutlich dokumentiert, ist das schwierigste aller Probleme.

Nun läßt sich ein Teil immer wieder auf einfachere Prinzipien zurückführen. Dafür nur ein Beispiel von vielen. Wenn Zucker überhaupt in eine Leberzelle hineinkommen könnte, so wäre sein Eindringen ohne weiteres auf Grund der Diffusion verständlich, wenn die Zelle zuckerfrei ist, also das Gefälle von der Nährflüssigkeit zur Zelle ginge. Das Gefälle bleibt

---

*) Auf die Beziehungen zwischen Permeabilität und Oberflächenenergie der Stoffe (Haftdruck), die besonders *J. Traube* betont hat, kann ich hier um so weniger eingehen, als auch diese Jdeen die Schwierigkeit der Probleme nicht meistern.

aber dauernd erhalten, denn der Zucker wird nun n eine osmotisch unwirksame Modifikation, in Glykogen, übergeführt, so daß immer neuer Zucker nachtreten kann. Dieselbe Überlegung gilt für den Fall, daß der betr. eingedrungene Stoff sofort wieder zerstört wird, auch dann bleibt ja seine Konz. in der Zelle dauernd Null und es könnten neue Mengen nachdringen.

Aber auch damit kommt man nicht aus. Die Forscherarbeit von Generationen hat einen sehr großen Anteil der Wanderungen des Wassers und der löslichen Stoffe im Tier- und Pflanzenkörper auf die einfachsten Prinzipien reduziert: Filtration, sowie Diffusion und Osmose im Zusammenhang mit der durch den Verteilungssatz bedingten Permeabilität, wenn auch die relative Bedeutung dieser Vorgänge jeweilig äußerst verschieden und z. T. noch nicht zahlenmäßig ausdrückbar ist.

Aber selbst nach weitherzigster Deutung der Befunde ergibt sich noch keine einfache Lösung. Unter den komplizierten Vorgängen, die sich bei der Resorption, Sekretion, Harnbildung usw. sowie bei der Aufnahme und Abgabe von Stoffen seitens der Zelle abspielen, gibt es eine Menge, bei denen einfachere Erklärungen versagen. Hier kommt man ohne die Zuhilfenahme von Vorgängen, bei denen die lebende Zelle spezifische Eigenkräfte entfaltet, absolut nicht aus. Diese Vorgänge gehen einher mit einem Verbrauch von Energie, indem die Zelle Stoffe gegen die spontan verlaufenden Strömungen bewegt: sie hebt gleichsam Gewichte, da es gleichgültig ist, ob man eine Masse gegen das Gefälle der Schwerkraft oder gegen ein Diffusionsgefälle hebt. Zu diesen Vorgängen verbraucht also die lebende Substanz chemische Energie und setzt sie in osmotische Energie um, und in der Tat hat man nachweisen können, daß alle drüsigen Organe, in denen lebhafte Resorptions- und Sekretionsvorgänge sich entfalten, einen erheblichen Verbrauch an Sauerstoff haben, der z. B. bei der Niere etwa 8% des gesamten Ruheverbrauches ausmacht. In welcher Weise diese Arbeit auf Kosten der chemischen Energie geleistet wird, davon wissen wir nur wenig, und das wenige würde uns hier zu weit führen: nur das eine

sei gesagt, daß jedenfalls starke elektrische Energien zunächst gebildet werden, Potentialdifferenzen, die dann wieder zum Stofftransport durch die Membran beitragen. Wie aber nun gar das Elektivvermögen der Zelle zustande kommt, sich aus einem Vorrat von Stoffen in der Umgebung nur bestimmte auszusuchen und ebenso aus ihrem eigenen Bestande bestimmte abzugeben, davon wissen wir sozusagen nichts.

Wir können uns also dahin resümieren:

Bei allen Austauschprozessen zwischen Blut und Geweben, zwischen Gewebsflüssigkeit und Zelle, zwischen Drüsenzelle und Sekret, kurz bei allen Ernährungsprozessen der Zelle, bei allen Abgaben der Zelle an Sekreten und Exkreten, also bei Speichel, Harn, Schweiß, bei der Bildung der Lymphe und der Transsudate, bei der Resorption im Darm und aus den serösen Höhlen, finden wir stets ein Ineinandergreifen von drei Prozessen, wobei der Einfluß eines jeden von ihnen für jeden einzelnen dieser Prozesse als weitgehend verschieden angenommen sei. Zwei davon verlaufen ohne Energieaufwand auf dem Wege der Ausgleichung vorhandener Druckunterschiede, die einfache Filtration durch hydrostatischen Druck, die Diffusion durch osmotischen Druck. Der dritte ist ein Arbeitsvorgang der Zelle und verläuft mit Verbrauch von Energie: der Transport von Stoffen gegen diese Gefälle und damit also Bildung neuer Ungleichgewichte.

Diese also durch Zellarbeit hergestellten Ungleichgewichte sind es zum Teil wenigstens, die eben in anderen Momenten durch Ausgleich beseitigt werden, wobei Wärme gebildet, und die verbrauchte Energie wieder frei wird. Ein Bruchteil dieser geleisteten Arbeit bleibt aber in den den Körper wirklich verlassenden Abscheidungen erhalten und geht damit verloren.

IV. Sekretion und Exkretion.

Haben wir im Vorangegangenen schon den Schluß ziehen müssen, daß die rein physikalischen und physikalisch-chemischen Vorgänge selbst bei dem einfacheren Austausch zwischen Blut und Gewebeflüssigkeit, bei Resorption und Lymphbildung nicht ausreichen, sondern daß spezifische Zellkräfte anzunehmen sind, so treten diese in ganz überragender Weise in den Vordergrund, wenn wir die wirklichen Absonderungsvorgänge betrachten. Hier gehen Lösungen aus dem Körper heraus, die ganz anders zusammengesetzt sind als das Blutplasma, aus dem sie entstanden sind; ihre Entstehung ist ohne Eigenarbeit der abscheidenden Zellen überhaupt nicht zu erklären, während Filtration, Diffusion und Osmose stark in den Hintergrund treten.

Am klarsten zeigt sich dies bei der Harnbildung, die den Typus solcher Prozesse darstellt, und am eingehendsten untersucht ist, ohne daß man freilich auch nur über die Grundlagen einig geworden wäre.

Daß hier die aktive Zelltätigkeit vorherrscht, geht schon aus den elementarsten Betrachtungen hervor. Der Harn ist an sich viel konzentrierter als das Plasma, zu seiner Bereitung ist also ein erheblicher Energieaufwand nötig, um diesen Zuwachs an Konzentration herzustellen: die nötige osmotische Arbeit zu leisten. Weiter aber ist die Auswahl der einzelnen Bestandteile des Harnes absolut nicht von den relativen Konz. im Plasma abhängig. Während z. B. der Kochsalzgehalt des Harnes zweimal so groß ist, als der des Blutes, also eine Konzentrierung um das Doppelte ergeben würde, wenn man annimmt, daß der Harn durch einfache Wasserentziehung aus dem Blute entstünde, beträgt die Vermehrung des Harnstoffes etwa das 40—50fache. Und umgekehrt gehen einige konstante Blutstoffe, wie Zucker und Eiweiß nur in Spuren in den normalen Harn über.

Daß also eine aktive Zelltätigkeit in großem Maßstabe stattfindet, ist nicht zu bezweifeln, fragt sich nur, welcher Art.

Da gibt es nun zwei Anschauungen, beide seit einem Menschenalter verteidigt und bekämpft, ohne daß ein Entscheid bis heute möglich wäre, wenn auch die Mehrzahl der Forscher heute von der Filtrationstheorie abgegangen ist.

Die Filtrations- und Rückresorptionslehre (*Ludwig*) nimmt an, daß der erste Akt der Harnbildung die Filtration eines dem Blutplasma ganz analogen Filtrates in den Glomerulis ist. Um nun daraus Harn zu machen, muß alles überflüssige, also vor allem Wasser, dann aber auch Zucker, ein Teil der Salze usw. in den Zellen der Harnkanälchen durch aktive Zelltätigkeit wieder resorbiert werden. Dann bleibt eben Harn übrig.

Die Sekretionstheorie (*Heidenhain*) nimmt demgegenüber an, daß die Nierenepithelien durch einen direkten Akt der Auswahl diejenigen Stoffe aus dem Blute aufnehmen, die zur Ausscheidung bestimmt sind, und diese in den Harn weitergeben. Diese Leistung vollbringen vor allem die Epithelien der Tub. contorti.

Es ist dies besonders dadurch erwiesen, daß man die Ausscheidung von harnfähigen Farbstoffen, z. B. indigschwefelsaurem Natrium, in den Zellen der Tub. contorti resp. den analogen Nierenzellen beim Frosch direkt beobachten konnte.

Diese Farbstoffe*) werden im Innern der Zellen in Vakuolen oder Granulis abgelagert und dann mit diesen zusammen ausgeschieden. In ähnlicher Weise kann man auch die Ausscheidung von Harnsäure direkt sehen. Damit wäre also die Rolle der Tub. contorti sichergestellt, daß sie die festen Substanzen abscheiden; den Glomerulis bliebe dann im wesentlichen die Rolle der Wassersekretion. Diese Beobachtungen sprechen sehr energisch gegen die Rückresorptionstheorie.

Die direkt in den Zellen sichtbaren Körnchen erinnern an ähnliche Erscheinungen, die bei anderen Sekretionen auf-

---

*) Besonders interessant dabei ist, daß sich darunter auch solche Farbstoffe befinden, die sonst nicht in lebende Zellen eindringen, weil sie nicht lipoidlöslich sind; das spricht also weiter direkt für eine besondere Auswahlsfähigkeit der Nierenepithelzellen; denn eingeführte „vitale“ Farbstoffe beschränken sich nicht auf diese Zellen, sondern sind in allen Nierenzellen nachzuweisen.

treten, daß sich nämlich in den Drüsenzellen sog. Sekretkörnchen sichtbar machen lassen, welche die Vorstufen der Sekrete bilden. Sie befinden sich wahrscheinlich in einer kolloidalen Hülle und werden mit dieser ausgestoßen; dann löst sie sich auf, und das Sekret ist fertig. Bei einigen Wirbellosen schnüren sich sogar Teile der Drüsenzelle ab, um sich dann als Sekret aufzulösen. Diese Erscheinungen sprechen direkt dafür, daß hier ganz spezifische Zellkräfte im Spiele sind.

Über den Bildungsmechanismus der eigentlichen Sekrete ist aber sonst noch weniger bekannt. Eine Filtration ist z. B. beim Speichel ausgeschlossen, da diese Sekretion vom Blutdruck gänzlich unabhängig ist. Sie ist zweifellos auf eine fast reine aktive Zelltätigkeit zu beziehen. Bei allen anderen Sekreten finden wir immer dasselbe Bild: ihre Zusammensetzung ist absolut spezifisch und absolut unabhängig von der Blutzusammensetzung. Ob bei der Galle und Milch, die etwa denselben osmotischen Gesamtdruck wie Blut bei total verschiedenen Partialdrucken haben, Filtration mitspielt, ist nicht zu entscheiden, allein erklärt sie unter keinen Umständen die chemische Verschiedenheit. Schweiß ist oft stark hypertonisch, kann also kein Filtrat sein. Es gelten also annähernd dieselben Anschauungen wie beim Harn. Wir wollen uns an dieser Stelle darauf beschränken, von den bei der Verdauung noch nicht erwähnten Sekreten die wichtigsten Daten ihrer Zusammensetzung zu geben.

Nur das eine sei vorher noch erwähnt, daß alle Absonderungsprozesse, die man an den Drüsen beobachten kann, mit einer sehr lebhaften Steigerung der Blutzufuhr einhergehen. Nicht nur, daß das Blut natürlich das Material für die chemischen Umwandlungsprozesse heranschaffen muß, es besorgt auch das Heranschaffen der erheblichen Mengen an Sauerstoff, dessen die arbeitenden Zellen für den großen Verbrauch an Energie zum Zwecke ihrer Sekretionsarbeit bedürfen. Wir haben schon mehrfach erwähnt, daß der Anteil der Drüsenarbeit am Gesamtumsatz ein ziemlich beträchtlicher ist, für die Niere etwa 8%, für die Leber etwa 12%.

Neuere Untersuchungen (an Speicheldrüsen) haben ergeben, daß die eigentliche Sekretion ohne wesentlichen Auf-

wand von Sauerstoff, also von chemischer Energie verläuft, während der Hauptverbrauch kurz danach einsetzt. Es scheint hier also ganz analog wie bei der Muskelarbeit zuzugehen: der eigentliche arbeitleistende Prozeß ist die Ausgleichung eines vorhandenen Ungleichgewichtes, und der Verbrauch von chemischer Energie dient dazu, das Ungleichgewicht dann wieder aufzurichten, die Feder neu zu spannen (vgl. bei Muskel).

1. Harn.

Der normale Harn hat in seiner Eigenschaft als Abfuhr der Stoffwechselschlacken eine qualitativ ziemlich gleichmäßige Zusammensetzung, die sich auch bei den einzelnen Säugetierarten nur wenig unterscheidet. Vögel- und Reptilienharne haben wegen des Vorwiegens der Harnsäure an Stelle des Harnstoffes eine andere Zusammensetzung. Dagegen braucht nicht erwähnt zu werden, daß die quantitativen Verhältnisse in weiten Grenzen eben aus denselben Gründen schwanken können. Zahlenangaben haben also nur einen geringen Wert.

Allgemeine Eigenschaften: Klare, durchsichtige, leicht gelblich gefärbte Fl., bei den Carnivoren von schwach saurer, bei den Herbivoren alkal. R. Die [H˙] des normalen Menschenharns ist 10^{-5} bis 10^{-7}. Sp. G. im Mittel etwa 1,02, schwankt zwischen 1,002 und 1,04. $\Delta = 0,8-2,7^{\circ}$ C.

Produkte des Eiweißabbaus: Am wichtigsten der Harnstoff, der gewöhnlich mehr als 90% des Harnstickstoffs bei Carnivoren und Menschen ausmacht.

Daneben finden sich einige Prozent Ammoniak, vielleicht auch Carbamidsäure als Zwischenprodukt der Harnstoffsynthese. Ferner Glykokoll, das namentlich bei Herbivoren in großer Menge als Hippursäure auftritt, bisweilen auch andere Aminosäuren. Ein charakteristischer Bestandteil ist das Kreatinin, dessen Entstehung aus Proteinen unsicher ist. Ferner findet sich (beim Hunde) Kynurensäure und einige wenig bekannte Basen (S. 31). Als Produkte der Fäulnis finden sich im Harne Phenol, Kresol, Indoxyl usw. als gepaarte Schwefelsäuren und Glukuronsäuren.

Endlich finden sich noch höhere Komplexe, nämlich die sog. Oxyproteinsäuren, vielleicht Polypeptide, sowie Spuren unveränderten Eiweißes und ein Mucin.

Umwandlungsprodukte der Nukleine: Als solche finden wir alle Stufen vertreten: In sehr geringer Menge Adenin, Hypoxanthin, Xanthin, daneben einige

Methylxanthine als Abbauprodukte der Tee- und Kaffeepurine (S. 131). In größerer Menge Allantoin, das wichtigste Endprodukt bei einigen Tieren, und vor allem Harnsäure, ca. 1 g in 24 St. beim Menschen. Sie ist in der Hauptsache als Salz mit Alkalien im Harn vorhanden. Bei den Vögeln ist sie das Hauptprodukt der Eiweißzersetzung.

Produkte des Abbaus der Blutfarbstoffe scheinen im wesentlichen die nicht der Indolreihe angehörigen Farbstoffe des Harns zu sein (S. 105), sowie das sog. Urobilin.

Von Kohlehydraten finden sich Spuren von Traubenzucker, daneben wahrscheinlich ein dextrinähnliches Produkt, sowie gepaarte Glukuronsäuren. Ferner finden sich gelegentlich geringe Mengen Milchsäure im Harn, die als Produkte des Zuckerabbaus anzusehen sind.

Der natürliche Geruchsstoff des H. ist Uronod genannt worden; er ist als Öl, C_6H_8O, in geringer Menge dargestellt worden, soll ein zyklisches Keton sein.

Ferner finden sich einige Fermente im Harn, so Amylase, Pepsin, vielleicht Trypsin.

Salze des Harns: An Anionen kommen normalerweise im H. vor Cl, hauptsächlich an Na gebunden (mehr als alle anderen zusammen), ferner Phosphorsäure als primäre und sekundäre Phosphate. Sie stammt meist aus der Nahrung, nur zum geringen Teil aus dem Stoffwechsel der Nukleine, Phosphatide und ev. des Caseins. Dagegen stammt die Schwefelsäure fast ausschließlich aus dem Eiweiß der umgesetzten Nährstoffe. Sie ist nur z. T. in ionisierter Form, z. T. in Form der Ätherschwefelsäuren (s. o.) vorhanden.

Ein weiterer Teil des Gesamtschwefels des Harns ist als sog. neutraler Schwefel vorhanden, vor allem in den eiweißähnlichen Produkten des Harns, den Oxyproteinsäuren.

Bei Pflanzennahrung findet sich außerdem noch CO_2 als Karbonat im H., die hauptsächlich bei der Verbrennung der Alkalisalze der Pflanzensäuren (Weinsäure, Zitronensäure usw.) im Stoffwechsel entsteht; sie ist die Veranlassung der alkal. R. des Harns. Bei Carnivoren nur geringe Mengen.

Von Kationen finden sich vor allem K und Na, gewöhnlich im Verhältnis 3 zu 5.

Ammoniak ist bereits erwähnt, es ist als ein Rest des bei der Desaminierung der Aminosäuren gebildeten NH_3 anzusehen, das der Synthese zu Harnstoff entgangen ist, und zwar spielt dabei hauptsächlich der Umstand eine Rolle, daß

es bei Überschuß von Säuren im Stoffwechsel zur Neutralisierung verbraucht wird; infolgedessen ist das Harnammoniak bei Zufuhr von Säuren vermehrt.

Calcium und Magnesium sind konstant im H., meist als Phosphate. Ferner finden sich geringe Mengen Eisen.

Von diesen normalen Produkten abgesehen, finden sich im H. weiter die verschiedensten Stoffe vor, die aus accessorischen Bestandteilen der Nahrung stammen. Namentlich die Pflanzennahrung ist reich an Stoffen, die unverändert oder im Stoffwechsel umgeformt im H. erscheinen. Ein Beispiel ist die Hippursäure aus der Benzoesäure und ähnlichen Stoffen der Nahrung, ferner Pentosen, die fast stets im Harn aufzufindende Oxalsäure*), sowie flüchtige niedere Fettsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure usw.

Schließlich finden sich im H. bei pathologischen Veränderungen abnorme Stoffe. Entweder sind es normale Körpersubstanzen, wie Fett, Eiweiß, Blutfarbstoff, Gallenfarbstoff, Zucker usw., die nur in der Norm die Niere nicht passieren können, wozu auch geformte Elemente, Nierenepithelien, Blutkörper usw., zu zählen sind, oder es treten intermediäre Stoffwechselprodukte auf, die in der Norm weiter abgebaut werden. So können namentlich bei Störungen der Leberfunktion einerseits Aminosäuren, andererseits Ammoniak in größeren Mengen im H. erscheinen, ferner bei anderen Störungen Cystin, Diamine (S. 25) und Homogentisinsäure, bei Störungen der Fettverbrennung die Acetonkörper (S. 19), und endlich Milchsäure. Ganz unaufgeklärt ist das Auftreten von Arabinose im Harn als Anomalie (Pentosurie).

Eine große Reihe von künstlich zugeführten Stoffen (Giften usw.) wird im Stoffwechsel umgeformt und erscheint dann im Harn. Eine besondere Rolle dabei spielt die Entgiftung durch Kuppelung an Schwefelsäure oder Glukuronsäure.

An Sedimenten im Harn finden sich Harnsäure selbst und in Uraten, ferner oxalsaurer Kalk; kohlensaurer Kalk bei Pflanzenfressern; im alkalischen Harn finden sich Calciumdiphosphat und Ammoniummagnesiumphosphat (Tripelphosphat), beide leicht löslich in Säuren. Ferner weiße und wenig rote Blutkörper, Epithelien und Schleim.

Die Harnsteine bestehen meist aus Harnsäure, häufig aus Calciumoxalat, sowie aus Gemengen von Phosphaten der Erdalkalien. Selten sind Steine aus Cystin, Xanthin und Cholesterin.

---

*) Oxalsäure kann auch im Stoffwechsel entstehen, da sie auch im Hungerharn auftritt. Ihr Ursprung ist aber vollkommen ungeklärt.

2. Schweiß.

Das von den Schweißdrüsen abgesonderte Sekret ist in seiner Zusammensetzung sehr schwankend. Schon die Reaktion ist bald schwach sauer, bald alkalisch. Sp. G. 1001 bis 1010. $\Delta = 0,1—0,48^{\circ}$ C.

Die anorg. Bestandteile machen etwa die Hälfte der Trockensubstanz aus, es ist hauptsächlich NaCl, daneben KCl und Spuren von Sulfaten und Phosphaten.

Von organ. Stoffen findet sich Harnstoff. Bei Ruhe ist diese Menge sehr gering, bei starkem Schwitzen infolge von Muskelarbeit aber gehen doch so große Mengen Harnstoff durch die Haut, daß sie bei der N-Bilanz nicht vernachlässigt werden dürfen, bis 0,5 g in 24 g. Der Schweißstickstoff ist nicht allein auf Harnstoff zu beziehen, es kommen noch andere N-haltige Substanzen, wahrscheinlich Harnsäure vor.

3. Hauttalg.

Es gibt eine ganze Reihe von Drüsen, die fettige Sekrete produzieren. Beim Menschen sind es die überall verstreuten Hautdrüsen, ferner die Meibomschen Drüsen, die Ohrdrüsen, die der Glans penis usw. Die einzelnen Sekrete sind einander ähnlich, z. T. noch mangelhaft untersucht. Bei Vögeln kommt noch die Bürzeldrüse dazu. Mit den Drüsensekreten auf der Haut mischt sich noch die Abschilferung des Epithels, die ebenfalls fettähnliche Stoffe, vor allem Cholesterin enthält. Daneben treten echte Fette auf. Die Bürzeldrüse der Vögel enthält als spezifischen Bestandteil den Octadecylalkohol.

4. Milch.

Die Milch ist neben den Verdauungssekreten das wichtigste aller Sekrete. Sie wird in der Norm nur beim weiblichen Tier während und nach der Gestation produziert. Sie ist ein echtes Sekret insofern, als ihre Zusammensetzung von der des Blutes völlig abweicht, und die in ihr enthaltenen Stoffe einen durchaus spezifischen Charakter tragen. Sie werden innerhalb der Drüse selbst gebildet, wie man beim Milchzucker experimentell feststellen kann.

Die Zusammensetzung der einzelnen Tiermilchen ist in bezug auf die Quantität der einzelnen Stoffe sehr wechselnd, sie zeigt, wie S. 281 erwähnt, einen Zusammenhang mit dem Aufbau des jungen Tieres, das sie ernähren sollen. (Tabelle s. u.)

Ein Hühnereidotter wiegt 12—18 g, von denen etwa die Hälfte Wasser ist.

Das Weißei ist eine Eiweißlösung, die in einem Netzwerk von dünnen Häuten (Chalazen) eingeschlossen ist. Diese bestehen aus einem keratinähnlichen Protein (S. 195).

Die klare Lösung enthält etwa 10% Eiweiß, und zwar Ovalbumin, Ovoglobulin und Ovomucoid, ferner ca. 0,5% Glucose.

Ferner Salze, vor allem Eisen (0,5% der Asche), und Kieselsäure, die für die Federn gebraucht wird.

Die Eierschalen bestehen fast ausschließlich aus kohlensaurem Kalk.

Das Ei enthält also alle zur Entwicklung nötigen Substanzen. Zum Aufbau wichtig sind die Phosphorproteide und Lecithin sowie das Eisen; das Fett dient als Energiequelle.

V. Regulierung der Funktionen.

Wir haben in dem Vorangegangenen ein skizzenhaftes Bild der Vorgänge im lebenden Organismus zu entwerfen versucht. Wir haben die Nährstoffe vom Eintritt in den Verdauungskanal an durch die Blutbahn zu den Zellen und weiter bis zur Ausscheidung verfolgt, und auch die Sekrete kennengelernt, mit deren Hilfe die Nährstoffe verarbeitet werden.

Was zu einem Gesamtbilde noch fehlt, sind die Kräfte, die diesen ganzen komplizierten Betrieb in Ordnung halten: die regulatorischen Funktionen ausüben.

Welche Mechanismen sind es, die bei der Verdauung immer gerade die benötigten Fermente auf den Plan rufen, die den Ersatz des Zellstoffwechsels besorgen, welche die Atemarbeit, die Herzarbeit usw. immer gerade so regulieren, daß Blutmenge und Blutdruck im richtigen Ausmaß gehalten werden, die immer gerade die benötigten Reservestoffe mobilisieren und hundert andere Dinge mehr? Von allen diesen Fragen läßt sich vorderhand nur der kleinste Teil beantworten.

Wir sehen die Zweckmäßigkeit des Arbeitens an allen Orten im Organismus, aber erklären können wir bisher nur recht wenig. Ein großer Teil aller dieser Anpassungen vollzieht sich wohl auf dem Nervenwege: es gehen bestimmte Reizungen zum Zentralorgan hin, und werden durch bestimmte zentrifugale Reizungen nach den ausführenden Organen hin beantwortet. Dabei können die zentripetalen Reize in dem Organ selbst entstehen und auf dem Nervenwege zum Zentralorgan gelangen; es können aber auch chemische Reize direkt dorthin gelangen und bestimmte Zentren anregen. Als wichtigstes Beispiel sei dafür die Regulation der Atmung erwähnt. Die CO_2 des Blutes regt direkt das Respira-

tionszentrum in der Medulla an, das je nach der Stärke dieses Reizes die Atembewegungen innerviert und durch die Lungenventilation die Entfernung des CO_2 reguliert. Sehr häufig finden wir einen Antagonismus zwischen diesen Anordnungen des Zentralorgans mit Wirkungen, die vom Sympathicus ausgehen. Indem die im wesentlichen chemischen Reize, welche von den Organen ausgehen, bald das Zentralorgan, bald den Sympathicus reizen, wird ein feines Widerspiel der Kräfte herbeigeführt, das den normalen Funktionszustand der Organe bewirkt. Einen solchen Antagonismus haben wir z. B. S. 355 bei der Speichelsekretion kennengelernt, vor allem aber finden wir ihn bei den Bauchorganen, bei denen meist der Vagus der Gegenspieler des Sympathicus ist. Das allermeiste an diesen komplizierten Wechselwirkungen ist noch recht unklar, und auch abgesehen davon läge es nicht im Plane dieses Buches, auf die nervösen Regulationen des näheren einzugehen.

Was an dieser Stelle allein Platz finden kann, sind die rein chemischen Feststellungen, die man auf dem Gebiete der Regulation der Funktionen hat erzielen können.

Dies Problem zerfällt in zwei theoretisch wohl, praktisch aber kaum trennbare Teile:

Erstens wäre zu untersuchen, in welcher Weise die Zellen einzelner Organe einen speziellen Anteil an solchen Vorgängen nehmen, die in dem Umsatz der Nährstoffe im allgemeinen eine besondere Rolle spielen, Prozesse der Oxydation, Kuppelung usw. Und zweitens handelt es sich um die Frage der Produktion ganz bestimmter spezifischer Stoffe in einzelnen Organen, die, von diesen abgegeben, in die Körpersäfte gelangen und dort eine regulierende Funktion aufweisen. Das zweite Problem ist das der „inneren Sekretion“, und die betr. Stoffe nennt man Hormone.

Über das andere Problem, die spezielle Funktion der einzelnen Organe bei den allgemein wichtigen Umsetzungen, wissen wir wenig. Natürlich müssen alle Zellen die Fähigkeit haben, solche chemischen Umformungen vorzunehmen, die zu ihrem eigenen Erhaltungsstoff-

wechsel nötig sind. Ferner kennen wir ja den Sekretstoffwechsel der Drüsenzellen, Speichel, Pankreas, Milch usw., und den Exkretionsstoffwechsel der Haut und Niere; wir wissen auch, daß hier Nährstoffe verbrennen müssen, weil diese Zellen Energie verbrauchen.

Wir wissen dasselbe vom Muskel, in dem jedenfalls der Hauptteil der Oxydationsprozesse für den Arbeitsstoffwechsel und die Wärmebildung (ca. 50%) erfolgt. Der Muskel hat nebenher unzweifelhaft einen ganz speziellen Eigenstoffwechsel, in dem das Kreatin entsteht, dessen Quellen und Entstehungsart noch ziemlich dunkel sind.

Über den Anteil der anderen Gewebe an den Vorgängen des Allgemeinstoffwechsels wissen wir so gut wie nichts, mit Ausnahme zweier Organe, der Leber und der sog. hämatopoietischen Organe, Knochenmark und Milz*).

Hat die Leber die unendlich wichtige Funktion des chemischen Zentrallaboratoriums, wo fast alle zur Vorbereitung, sei es für Aufnahme in die Zelle, sei es zur Vorbereitung für Ausscheidung, wichtigen Vorgänge vonstatten gehen, so haben die letztgenannten Zellen die Spezialfunktion der Regulierung des Eisenstoffwechsels, verbunden mit der Produktion der roten Blutkörper.

Etwas besser sind wir über die inneren Sekrete informiert. Wir kennen schon eine ganze Reihe von Organen, die durch solche spezifischen Stoffe in das Getriebe des Gesamtstoffwechsels eingreifen, und sind in einigen Fällen sogar über die Produkte selbst chemisch orientiert; in anderen erkennen wir nur die Funktion, über die Hormone selbst wissen wir nichts.

1. Die Leber.

Daß der Leber eine wichtige Funktion zukommen

---

*) Eine von *Bohr* behauptete erhebliche Anteilnahme des Lungengewebes an den allgemeinen Verbrennungsprozessen ist von seinem Mitarbeiter *Henriquez* selbst widerrufen worden.

muß, erkennt man schon an ihrer gewaltigen Masse. Sie ist die größte Drüse des Körpers und nimmt beim erwachsenen Menschen etwa den 40. Teil der Körpermasse in Anspruch, bei anderen Warmblütern sind die Verhältnisse ähnlich.

Die Funktionen der Leber kann man äußerlich in zwei Teile sondern. Der erste ist die abscheidende Funktion, als deren Produkt die Galle erscheint. Wenngleich die Galle insofern den Charakter auch eines Sekretes trägt, als sie für den Vorgang der Darmverdauung nicht ohne Bedeutung ist (S. 362), so scheint doch die Rolle der Galle für die Ökonomie des Stoffwechsels vor Allem eine exkretorische zu sein. Sie hat wohl in der Hauptsache die Aufgabe, Produkte des intermediären Stoffwechsels, wie sie in den Leberzellen gebildet werden, in den Darm abzugeben. Daß davon ein Teil durch Rückresorption wieder ins Blut gelangen kann, ändert im Prinzip daran nichts; in diesem Falle vereinigen sich dann die Produkte mit denen, welche die Leberzelle direkt an die Blutbahn abgibt.

Und so können wir als generell für die Leberfunktion folgendes ansehen: Sie hat in erster Linie die Aufgabe, aus dem Blute Stoffe zu entnehmen, in charakteristischer Weise umzuformen und dann entweder als unbrauchbar durch die Galle oder als wieder verwendbar an das Blut abzugeben. Dabei muß eben nur die Einschränkung gemacht werden, daß die Art der Abscheidung nicht direkt nach außen, sondern in den Darm es bedingen kann, daß an sich unbrauchbare Stoffe doch nochmals ins Blut gelangen und erst von der Niere abgefangen und ausgeschieden werden. Dies gilt z. B. von den gepaarten Schwefelsäuren usw. (s. u.).

Wir können also in der Tat die Leber als das Zentrallaboratorium des Stoffwechsels betrachten. An der Leber kann man im Experiment, wenn man sie nach dem Herausnehmen am Leben erhält (Methode der überlebenden Organe), oder indem man das frische Organ rein chemisch wirken läßt (Methode der Organbreie oder Preßsäfte), oder wenn man ihre Tätigkeit ausschaltet

(*Eck*sche Fistel zwischen Pfortader und Vena cava), eine Unmenge von chemischen Vorgängen feststellen. Jedoch darf man dabei etwas sehr Wesentliches nicht außer acht lassen: Ein sehr großer Teil dieser Vorgänge, namentlich Fermentwirkungen der verschiedensten Art, läßt sich ebensogut an anderen Organen unter denselben Bedingungen feststellen, es sind die typischen Vorgänge der Autolyse: Fettspaltung, Glykogenspaltung, Eiweißabbau usw.; ferner Überführung von Zucker in Milchsäure usw., die wir überall finden, die anscheinend überhaupt jeder Zelle zukommen. Wenn diesen Prozessen überhaupt ein Wert zukommt, der über ihre Bedeutung für den Eigenstoffwechsel der Leber hinausgeht, so kann er nur auf der Quantität dieser Vorgänge beruhen, weil eben die Leber durch ihre große Masse vielleicht einen zahlenmäßig sehr erheblichen Teil dieser für den Allgemeinstoffwechsel nötigen Prozesse vollzieht. Das gilt z. B. sicher für den Kohlehydratstoffwechsel (s. u.).

Wahrscheinlich gilt das auch wenigstens annähernd für die wichtige Funktion der Leber, das osmotische Gleichgewicht des Blutes zu regulieren (vgl. S. 383). Man kann im Versuch konstatieren, daß die Abgabe von Flüssigkeit aus den Gefäßen nach Einführung größerer Mengen von 0,7 %iger NaCl-Lösung zuerst in der Leber nachweisbar ist. Doch ist dies vielleicht z. T. eine spezifische Leberfunktion.

Daneben aber findet man eine Reihe von Vorgängen, die man bisher nur an der Leber beobachtet hat. Zu den für die Leberzelle spezifischen Vorgängen gehören natürlich zunächst alle, die mit ihrer sekretorischen Funktion, der Bildung der Galle zusammenhängen, also die Umbildung von Proteinen zu Mucin, die von Cholesterin zu Gallensäuren, von Hämoglobin zu Bilirubin usw. Um diese handelt es sich also nicht, sondern darum, ob die Leber bestimmte intermediäre Stoffwechselvorgänge allein vollzieht, oder ob sie allen Zellen zukommen, aber an anderen Organen bisher ihres allzu geringen Umfanges wegen nicht gemessen werden konnten. Diese Dinge sind zum größten Teil noch recht wenig erforscht. Jedenfalls muß man also an diese Beschränkungen denken, wenn man von der speziellen Funktion der Leber spricht, und unter

diesen Vorbehalten wollen wir hier die wichtigsten Prozesse der Leber anführen.

1. Funktionen der Leber im Kohlehydratstoffwechsel. Sie ist mit den Muskeln das wichtigste Glykogendepot des Körpers. Sie entnimmt den Zucker der Verdauung direkt aus der Pfortader und speichert ihn als Glykogen in den Zellen auf. Der Gehalt der Leber bei reichlicher Fütterung kann bis zu 18 % ihrer Gesamtmasse betragen. Wird dann der Zucker für Verbrauchszwecke (Hunger, Arbeit) in Anspruch genommen, so reguliert die Leber den Blutzucker, der im Blute ständig in gleicher Menge kreist, durch Mobilisierung dieser Depots mit Hilfe ihrer Amylase. Diese Ausschüttung von Zucker aus der Leber kann auch durch Nervenreize erfolgen, z. B. Gifte oder Verletzung des IV. Ventrikels (Zuckerstich, *Claude Bernard*); ferner durch Wirkung von Hormonen, insbesondere der Nebennieren und der Hypophyse.

In diesem Falle kann man einen Austritt des Glykogens aus den Leberzellen direkt mikroskopisch nachweisen. Die dann in viel stärkerem Maße als normal einsetzende Aufspaltung des Glykogens führt zu einer Überschwemmung des Blutes mit Zucker, also Glykämie und Glykosurie. Umgekehrt sinkt nach Ausschaltung der Leber der Blutzuckerspiegel um die Hälfte.

Zur Glykogenspeicherung ist nicht nur Traubenzucker allein befähigt. Wird Rohrzucker im Darm gespalten, so gelangt Fructose in das Blut. Auch diese wird in Glykogen übergeführt, wozu eine vorherige Umlagerung in Glucose nötig ist. Ob diese im Blut selbst geschieht, ist zweifelhaft; wahrscheinlich bewirkt dies im wesentlichen auch die Leber; wenigstens beobachtet man bei Störungen ihrer Funktion das Auftreten von Fructose im Harn nach größeren Gaben.

Auch Galaktose kann Glykogen bilden, Pentosen dagegen anscheinend nicht. Bei einer Reihe von anderen Stoffen sind die Verhältnisse recht wenig geklärt. Glycerin ist sicher ein Glykogenbildner, ferner Glykolaldehyd, Milchsäure u. a.; für einige Aminosäuren, wie Leucin usw., kann man es nicht bestimmt sagen. Diese Untersuchungen hängen mit der physiologisch festgestellten, chemisch völlig unklaren Bildung von Zucker resp. Glykogen aus Eiweiß zusammen, die sich wahrscheinlich zum großen Teil in der Leber vollzieht.

2. Eiweißstoffwechsel. Die Leber greift im Eiweißstoffwechsel zum mindesten in zwei Phasen sehr wesentlich ein: Bei der Desaminierung und bei der Harnstoffbildung, resp. bei Vögeln Harnsäurebildung. Wahrscheinlich wird ein recht erheblicher Teil der nicht zum Erhaltungsstoffwechsel bestimmten Aminosäuren in der Leber weiter abgebaut.

Die Desaminierung kann eine einfache Ersetzung der Aminogruppe durch OH sein, wie sie beim Alanin vorkommt, meist aber scheint sie ein komplizierterer Vorgang zu sein, bei dem gleichzeitig eine geringfügige Oxydation zu einer Ketonsäure stattfindet (S. 181). Jedenfalls kann man experimentell die Bildung von z. B. Acetessigsäure aus Aminosäuren in der überlebenden Leber auffinden.

Die Leber scheint ferner auch die Fähigkeit zu haben, Aminosäuren zu synthetisieren. Experimentell hat man dies bei künstlicher Zufuhr von körperfremden Säuren der Benzolreihe in die überlebende Leber festgestellt; ob diese Funktion auch im normalen Stoffwechsel eintritt, ist schwer zu sagen. Vielleicht entsteht auf diesem Wege synthetisch aus Essigsäure und Ammoniak Glykokoll, dessen Neuentstehen im Körper zweifellos ist (S. 22), das aber auch event. durch abbauende Umwandlung anderer Aminosäuren sich bilden könnte.

Nicht alle Eiweißabbauprodukte werden desaminiert, sondern einige mit ihrem Stickstoff ausgeschieden, und auch daran hat die Leber zum mindesten einen großen Anteil.

Erwähnt sei, daß das Arginin direkt in Harnstoff übergeführt wird (S. 26); ferner, daß Cystin zu Taurin oxydiert wird und in der Galle als Taurocholsäure erscheint. Endlich, daß auch ein Teil des Glykokolls in der Glykocholsäure erhalten bleibt.

Ob die Leber bei der Bildung des Fibrinogens eine wichtige Rolle spielt, ist unsicher. Es stammt wohl vor allem aus dem Knochenmark. Die zweifellos vorhandenen Beziehungen der Leber zur Blutgerinnung sind noch sehr undurchsichtig. Nach *Doyon* bildet die Leber z. B. auch einen spezifischen Hemmungskörper, das Antithrombin.

Die wichtigste Funktion auf diesem Gebiet ist aber ohne Zweifel die Beseitigung des Ammoniaks der Aminosäuren nach der Desaminierung. Die Umwandlung dieses Stoffes in Harnstoff geht ohne Zweifel zum allergrößten Teile in der Leber vor sich; wenn man sie ausschaltet, erscheint ein sehr großer Teil als Ammoniaksalz im Harn. Wie aber dieser Vorgang vonstatten geht, wissen wir nicht: es existieren mehrere Theorien, die

alle gleich unbewiesen sind. Die einfachste ist jedenfalls die, welche eine direkte Bindung des Ammoniak an Kohlensäure zu Carbamidsäure und deren Umwandlung in Carbamid, Harnstoff annimmt (S. 29).

Ob die Leber beim Abbau der Nukleine eine besondere Rolle spielt oder nur nach Maßgabe ihrer Größe, sei hier nicht untersucht. Jedenfalls finden sich die betr. Fermente auch in fast allen anderen Organen. Dagegen findet die synthetische Harnsäurebildung bei den Vögeln vorwiegend in der Leber statt.

3. Abbau von Fettsäureketten. In ganz ähnlicher Weise, wie es mit den desaminierten Eiweißabbauprodukten geschieht, kann nun die Leber auch andere Fettsäuren abbauen. Freilich ist bei diesen Versuchen gerade die Hauptsache, nämlich der Abbau der wirklichen Säuren der Fette, Palmitinsäure und Stearinsäure, am allerwenigsten erklärt, da die Leber diese im Versuch überhaupt nicht angreift. An anderen Säuren sind Resultate erhalten, aber meist an körperfremden Substanzen der Benzolreihe, die zeigen, daß die Leber über oxydierende Kräfte verfügt, die über Ketonsäuren abbauen. Wahrscheinlich findet aber auch wirklich in der Leber ein Abbau der Fette statt, der über Acetessigsäure führt (S. 40), indessen sind die chemischen Fragen dabei völlig ungeklärt.

Auch sonst ist über die Rolle der Leber im Fettstoffwechsel nur wenig Sicheres bekannt. Die Leber kann Fett speichern, etwa 2—3 % in der Norm, aber sie spielt dabei keine Hauptrolle, da die Hauptfettdepots wo anders, z. B. im Unterhautzellgewebe, sitzen. Unter pathol. Verhältnissen kann der Fettgehalt der Leber enorm anwachsen, indem Fett in sie hineinwandert. Wie und wozu das geschieht, ist unklar.

Auch mit der bisweilen in sehr großem Umfange eintretenden Bildung von Fetten aus Kohlehydraten hat die Leber Beziehungen, da ein großer Teil dieses Fettes in ihr abgelagert wird (Mästung von Gänsen). Chemisch ist über diesen Vorgang nichts bekannt. Erwähnt sei noch, daß wahrscheinlich die Gallensäuren in der Leber aus Cholesterin gebildet werden. Da die Gallensäuren für die Fettverdauung sehr wichtig sind, scheint es sich um eine vorwiegend sekretorische Funktion zu handeln. Ferner aber hat die Leber auch die Aufgabe, überschüssige Cholesterinmengen aus dem Blute aufzunehmen und exkretorisch zu entfernen. Jedenfalls hat die Leber in dem bisher noch recht unklaren Cholesterinstoffwechsel eine Bedeutung.

4. Entgiftende Funktionen der Leber. Hierin müssen wir eine der wesentlichen und spezifischen Funktionen der Leber erblicken. Sie leistet darin sehr viel,

und auf den mannigfachsten Wegen, wenn auch nicht ihr allein diese Funktion zukommt.

Hauptsächlich bedient sich die Leberzelle bei diesen Entgiftungen zweier Mechanismen: entweder wird der betr. Stoff oxydiert, oder er wird mit irgendeiner Substanz gepaart. Häufig tritt erst Oxydation, dann Paarung ein. Dies gilt sowohl für Substanzen, die in den Körper als Gifte eingebracht werden, wie für Stoffwechselschlacken, die entfernt werden sollen, wozu auch die im Darm durch Fäulnis entstehenden Gifte, Phenol, Indoxyl usw. im weiteren Sinne gehören.

Die Zahl der Gifte, die man in den Körper eingeführt und deren Umwandlungen man untersucht hat, ist sehr groß; in den allermeisten Fällen kann man wohl für die Entgiftung die Leber in Anspruch nehmen. Als Entgiftung kann man ja auch die Harnstoffbildung ansehen, so daß die entgiftende Funktion der Leber dann noch mehr in den Mittelpunkt der Leberphysiologie tritt. Die Paarung geschieht meist an Schwefelsäure oder Glukuronsäure; letzteres ist überwiegend bei ganz körperfremden Stoffen der Fall.

Ein wichtiger Fall von Entgiftung, nämlich die Hippursäurebildung, findet nicht allein in der Leber, sondern auch in der Niere, in einigen Fällen sogar nur in dieser statt (S. 22). Auch andere Paarungen können noch bei entleberten Tieren auftreten.

5. Leber und Eisenstoffwechsel. Eine wichtige Rolle spielt die Leber auch beim Umsatz des Eisens. Folgende Gesichtspunkte sind zu erkennen, wenn auch die Details noch nicht ganz klar sind: Die Leber hat eine ausgesprochene Fähigkeit, das Eisen der Nahrung aufzunehmen und zu speichern. Das gilt auch für anorganisches Eisen. Der Transport des Eisens von der Leber vollzieht sich durch Bindung an die weißen Blutkörper, die es vor allem zur Milz transportieren (s. u.). Diese Tätigkeit der Leber steht jedenfalls im Zusammenhange mit ihrer Fähigkeit, Blutfarbstoff zu zerstören und ihn seines Eisens zu berauben. Wenn irgendwie Blutfarbstoff zur Leber gelangt (künstliche Zufuhr, Zerfall von BK.), so steigert sich die Bildung von Gal-

lenfarbstoffen in der Leber, die ja zweifellos Abkömmlinge und zwar eisenfreie Abkömmlinge des Hämoglobins sind. Da aber die Leber ständig Gallenfarbstoff bildet, so muß sich auch in der Norm ein Zerfall von Hämoglobin vollziehen, und so steht die Leber wohl mit dem normalen Zerfall von BK. in enger Beziehung.

Die Zerstörung von Hämoglobin geschieht auch durch Leberextrakt, sogar durch gekochten. Milzextrakt wirkt dabei spezifisch stimulierend.

Während aber der eisenfreie Rest mit der Galle und bisweilen mit dem Harn ausgeschieden wird, wird das Eisen sorgfältig gehütet und zum neuen Aufbau des kostbaren Stoffes in den blutbereitenden Organen (s. u.) benutzt. Die tägliche Aufnahme und Abgabe von Eisen ist sehr geringfügig, so daß wir einen ausgedehnten endogenen Ersatz annehmen müssen.

2. Die Organe der Blutbildung.

Das hämatopoietische Organsystem setzt sich vor allem zusammen aus Milz und Knochenmark. Für die Bildung der weißen BK. kommt außerdem noch das System der überall im Körper verstreuten Lymphknoten inkl. des lymphatischen Anteils der Thymus (S. 447) in Betracht.

Während beim jugendlichen, vielleicht nur embryonalen Organismus auch die Milz wesentlich zur Bildung von roten BK. beiträgt, ist es beim Erwachsenen ausschließlich das Knochenmark, das aber auch beim jugendlichen Tier die Hauptbildungsstelle ist; beim erwachsenen ist Zerfall und Neubildung in der Norm überhaupt nicht sehr bedeutend. Das Knochenmark ist außerdem die Bildungsstelle für den größten Teil des Fibrinogens, sowie für die polymorphkernigen Leukocyten, während die Lymphdrüsen die Lymphocyten bilden.

Je nach dem Gehalt des Knochenmarkes an BK. unterscheidet man rotes und gelbes Mark, welch letzteres also beim Altern zunimmt. Es enthält dann große Mengen Fett und Lecithin. Aber auch dieses für die Bildung von roten BK. nötige Material nimmt mit dem Altern schnell ab, ebenso das in organischer Bildung vorhandene Eisen.

Die sonstige chemische Zusammensetzung (Proteine, Nukleoproteide usw.) ist ebenfalls stark vom relativen Blutgehalt abhängig.

Die Zusammensetzung von Milz und Lymphdrüsen ist sehr ähnlich. Die Milz enthält kräftige proteolytische Fermente.

Die Beziehungen der Milz zur Bildung von roten Blutkörpern und zum Eisenstoffwechsel sind recht kompliziert und decken feine Regulationsmechanismen auf, in denen auch die Schilddrüse mitwirkt *(Asher)*.

Erstens hat die Milz die Fähigkeit, Eisen zu speichern, fungiert also für die Neubildung roter BK.

Als Eisendepot unterscheidet sie sich aber von der Leber dadurch, daß sie nicht die in der Nahrung zugeführten anorganischen Eisensalze thesauriert, sondern nur Hämoglobin zerstört und dessen Eisen speichert, sowie als sekundäre Ablagerungsstelle des Lebereisens. Diese Hämoglobinzerstörung besorgt aber die Milz nicht allein, sondern nur im engen Zusammenhang mit der Leber, an die sie anscheinend einen aktivierenden Stoff abgibt.

Das Eisendepot in der Milz wird dann wichtig, wenn die Tiere eisenarm ernährt werden: in diesem Falle bewirkt Entfernung der Milz starke Verminderung der BK. und der Hämoglobinmenge. Beim eisenreich gefütterten Tier ist diese Funktion ganz entbehrlich und die Entfernung der Milz ohne Folgen.

Im Gegenteil bewirkt beim milzlosen Tier ein Blutentzug schnellere Regeneration der BK. als beim Milztier. Die Milz hat also eine hemmende Wirkung auf das Knochenmark, ihre Entfernung wirkt reizend auf die Blutbildung in diesem Organ. Dadurch tritt sie nun wieder in einen Antagonismus zur Schilddrüse, die das Knochenmark anregt.

Dieser Gegensatz zeigt sich aber auch bei einer anderen Funktion der Thyreoidea, nämlich der Herbeiführung der schweren Symptome des Sauerstoffmangels (S. 441). Diese Erscheinungen, die bei thyreopriven Tieren fehlen, treten bei milzlosen schneller auf, und Tiere, denen beide Organe fehlen, verhalten sich wie normale.

Auch zum Cholesterinumsatz hat die Milz ähnlich wie die Leber regulierende Beziehungen. Sie verhindert übermäßige Anhäufung im Blut, dient also als Depot. Dafür

drüse, Schamhaare, weibliche Formen usw. in Zusammenhang steht. Dieses Hormon wird vom **Ovarium** erzeugt.

Es steht auch mit dem normalen Aufhören des Wachstums in Beziehung (s. u.).

Nach Entfernung dieses Organes bei jugendlichen Tieren fällt die Ausbildung der Geschlechtsreife völlig aus; es gelingt aber durch Transplantation des Organes an andere Stellen, wo es von den spezifischen Nervenbahnen völlig losgelöst ist, seine Wirkung vollkommen zu erhalten. Auch nach Kastration beim reifen Weibe zeigen sich ganz bestimmte Ausfallserscheinungen: Rückbildung des Uterus, Fortfall der Menstruation, Störungen des Stoffwechsels und der Vasomotoren usw., die nach Verpflanzung nicht auftreten. Das beweist eine chemische Regulation, und in der Tat kann man ungefähr dasselbe erreichen durch einfache Fütterung von Ovarialsubstanz selbst anderer Tiere. Man kann sogar durch Einpflanzen von Ovarien in männliche kastrierte Tiere diesen durchaus weiblichen Habitus und weibliche Psyche verleihen und umgekehrt (*Steinach*). Die „feminierten" Männchen bekommen sogar sezernierende Brustdrüsen und zeigen die für Weibchen charakteristische höhere Temperatur.

Das Prinzip ist chemisch unbekannt. *Steinach* hat das Gewebe, das diese innersekretorischen Funktionen erfüllt, beim weiblichen wie männlichen Geschlecht als **Pubertätsdrüse** bezeichnet. Nach seinen Erfahrungen handelt es sich vor allen Dingen um das sogenannte interstitielle Gewebe. Wenn man kastrierten Männchen die Ovarien einpflanzt, so geht in diesen Transplantaten das eigentliche generative Gewebe vollständig zugrunde, und es bleibt nur eben das interstitielle Gewebe übrig, dem man demnach die chemischen Regulationen der sekundären Geschlechtsmerkmale zuschreiben muß. Jedenfalls hat also das eigentliche Keimgewebe mit diesen Vorgängen der inneren Sekretion nichts zu schaffen.

Das echte Corpus luteum soll dagegen insbesondere ein die Menstruation hervorrufendes und wehenerregendes Hormon abgeben, ähnlich die Placenta. Es ist indessen noch nicht erwiesen, daß hier verschiedene Hormone vorhanden sind.

Fütterung von Corpus luteum an junge Hühner verzögert das Wachstum. Auch auf Wachstum des Hodens und die Spermatogenese wirkt es hemmend. Das Prinzip des Corpus luteum und der Placenta soll ein Cholesterinderivat sein, das in reinem Zustande isoliert ist, und als chemische Substanz die erwähnten Veränderungen am Genitale hervorruft.

Auch die männliche Keimdrüse liefert ein Hormon, das auf die Ausbildung der sekundären Geschlechtscharaktere und auf den Geschlechtstrieb denselben Einfluß hat.

Besonders wichtig ist das gesteigerte Wachstum und der reichliche Fettansatz bei frühzeitig kastrierten Männchen, sowie die Vergrößerung der Hypophysis (s. u.). Auch hier kann man den chemischen Mechanismus durch Transplantation der Hoden beweisen, auch hier haben wir keine Kenntnis der chemischen Natur. Das produzierende Gewebe sind die *Leydig*schen Zellen, auch hier nicht das eigentlich generative Gewebe.

Finden wir also beim weiblichen Hormon schon eine Beeinflussung des Allgemeinstoffwechsels, so steht diese im Vordergrund bei den meisten anderen endokrinen Drüsen.

Hier tritt uns ein ganzes System chemischer Regulationen entgegen, das im Spiel und Gegenspiel fast alle wichtigen Funktionen des Stoffwechsels, des Wachstums, der Geschlechtsbildung, der psychischen Entwicklung beherrscht und auf viele andere Funktionen, die Muskeltätigkeit, die Nierentätigkeit, die Blutbildung usw. mindestens einen sekundären Einfluß hat.

Diese Mechanismen sind beherrscht von einem übergeordneten System, dem einige Nebensysteme mit besonderen Funktionen zwar relativ unabhängig, aber doch vielfach verflochten zugeordnet sind.

Dieses Hauptsystem ist der Synergismus: Schilddrüse, Hypophyse, Adrenalsystem gegenüber dem Antagonisten: Pankreas. Beigeordnet sind die Thymus und die Epithelkörperchen.

Neben den gemeinsamen, sich ergänzenden Funktionen hat jedes dieser Systeme noch spezielle Wir-

kungen, die auf eine Vielheit der Hormone schließen lassen.

Am mannigfaltigsten scheint die Funktion der **Schilddrüse** zu sein. Sie ist ein absolut lebenswichtiges Organ, das seine Wirkung in verschiedene Gebiete hinein erstreckt.

Der Ausgangspunkt der Untersuchung ist die Tatsache, daß eine völlige Entfernung der Schilddrüse*) bei einigen Tieren (auch beim Menschen) von den schwersten Folgen begleitet wird, und daß ähnliche Symptome sich bei angeborener Verkümmerung oder schwerer Erkrankung dieses Organs kundgeben. Es handelt sich um die Kachexia strumipriva, das Myxoedem und den Kretinismus, eng miteinander verbundene Erscheinungskomplexe, deren wesentlichste Symptome verlangsamter Stoffwechsel (verminderter Gaswechsel, Absinken der Körpertemperatur), Verlust der Wärmeregulation, verlangsamtes Wachstum, Störungen an der Haut und den Gefäßen, Anämie (im Blutbild ähnlich der perniziösen), mangelhafte Entwicklung des Genitale (bei Kindern) resp. Aufhören der Sexualfunktion und Intelligenzstörungen sind. Auch hier handelt es sich sicher z. T. um chemische Regulationen, da sowohl Transplantation der Schilddrüse als auch Fütterung mit ihrer Substanz diese Erscheinungen aufhebt resp. mildert.

Die nähere Erforschung der wirklichen Funktion der Thyreoidea ist auf noch nicht beseitigte Schwierigkeiten gestoßen. Man hat Beziehungen zu sehr vielen Stoffwechsel- und Organfunktionen aufgefunden, die es wahrscheinlich machen, daß die Th. mehrere Sekrete aussendet. Außerdem hat sie wahrscheinlich auch noch eine entgiftende Funktion gegen irgendwelche, vielleicht aus den Umsetzungen der Nahrung stammende Toxine. Für die Mannigfaltigkeit der wirksamen Stoffe

*) Es handelt sich hier nur um die Erscheinungen nach Ausfall der Th. allein. Im Anfang der Erforschung sind große Schwierigkeiten dadurch entstanden, daß man bei manchen Tieren (Karnivoren), die dicht bei oder in der Th. liegenden Epithelkörperchen mitexstirpiert hat, was ganz andere Resultate liefert (s. u.).

spricht auch, daß man über ihre chemische Natur nicht im klaren ist.

Sicher ist der Träger ihrer wesentlichen Eigenschaften ein jodhaltiges Protein, das Thyreoglobulin. Aber essentiell ist die Rolle des Jods nicht. Jodfrei gemachtes Thyreoglobulin hat auch noch einige Wirkung; umgekehrt wirken auch einige jodhaltige Spaltprodukte (Thyrojodin) und jodierte Eiweißkörper. Man hat aber auch bei gänzlich eiweiß- und jodfreien Stoffen noch Wirkungen gesehen, so auf die Gefäße (Unterstützung der Adrenalinwirkung).

Ebenso wie über die Natur der Hormone ist man auch über die vielseitigen Wirkungen der Th. noch ungenügend unterrichtet.

Gegenüber den oben erwähnten Folgen der Hypofunktion beruht eine andere Allgemeinerkrankung, der Morbus Basedow, auf übermäßiger Funktion des Organs (vielleicht auch der Nebennieren), doch tritt zu der Überfunktion eine qualitative Störung (Dysthyreoidismus); wenigstens sind die Folgen einer künstlichen Zufuhr von Thyreoidea nicht mit den Basedow-Erscheinungen identisch. Diese Dysfunktion soll nach einer neueren Idee darauf beruhen, daß die Synthese des aufgenommenen Jods zu normalen Thyreoglobulin ausbleibt, vielmehr ein giftiges „Basedowjodin" entsteht. Auch die Thymus spielt irgendwie beim Basedow eine Rolle.

Von sonstigen Beziehungen zum Stoffwechsel ist sicher, daß die Th. auch mit dem Zuckerstoffwechsel in Beziehung steht, ähnlich wie die Nebenniere (s. u.).

Ferner hat man Beziehungen der Schilddrüse zum Eiweißstoffwechsel und zur Blutregeneration aufgedeckt. Schilddrüsenlose Tiere bilden zerstörte Blutkörper viel langsamer wieder als normale; die Neubildung von BK. nach Arsengaben und im Höhenklima bleibt aus; es tritt sogar eine starke Abnahme der BK. ein. Nach Injektion von Extrakten der Th. trat eine lebhafte Neubildung von BK. ein (Antagonismus gegen die Milzfunktion, S. 435). Der Eiweißzerfall bei Sauerstoffmangel, Fieber, Chloroformvergiftung usw. und der kurz vor dem Tode beim Hungertier einsetzende Eiweißzerfall bleibt bei thyreopriven Tieren aus. Die Metamorphose von Fröschen wird durch Schilddrüsensubstanz beschleunigt. Ferner erhöht Extrakt der Th. den Tonus und die Kontraktionen des Darmes. So scheint tatsächlich die Th. sehr wesentliche regulierende Funktionen zu besitzen, deren völlige Aufklärung aber noch nicht gelungen ist.

Der Schilddrüse nahestehend, insofern als sie ebenfalls einen Einfluß auf das Wachstum und die Entwicklung der Keimdrüsen ausübt, ist die **Hypophysis**, der Hirnanhang. Dieses Gebilde ist aber physiologisch außerordentlich kompliziert gebaut, indem seine beiden Lappen vollkommen verschiedene Funktionen ausüben, und dazwischen noch ein dritter Anteil mit eigener Bedeutung vorhanden ist. Die Physiologie der Hypophysis ist noch nicht in allen Punkten geklärt. Man weiß indessen, daß sie zum System Thyreoidea-Adrenalsystem als Synergist gehört. Nur der vordere Lappen der Hypophysis steht mit den allgemeinen Stoffwechselfragen im Zusammenhang, der hintere nicht. Exstirpationen des Organs, die erst vor kurzem gelungen sind (Verletzungen genügen nicht), haben neben Absinken der Körpertemperatur und Verlangsamung des Gaswechsels auch auffälliges Zurückbleiben des Wachstums und eine Verkümmerung der Keimdrüsen bei jungen Tieren zur Folge, während Verfütterung von Vorderlappensubstanz bei jungen Hähnen, sowie bei Würmern eine Wachstumssteigerung, bei jungen Ratten schnellere Entwicklung der Keimdrüsen und bei Hühnern eine Steigerung der Eiablage bewirken soll. Man hat auch einen chemischen Stoff isoliert, der in diesem Sinne wirkt, das Tethelin. Es soll ebenfalls ein Imidazolderivat sein, wie das Prinzip des Hinterlappens (s. u.), aber ohne pharmakologische Wirkung. Umgekehrt bewirkt Kastration eine Gewichtsvermehrung der H. mit histologischen Veränderungen. Auch dabei scheint im Sinne *Steinachs* nur die Entfernung des interstitiellen Gewebes entscheidend zu sein (S. 438). Im Winterschlaf soll eine vorübergehende Atrophie der H. vorhanden sein.

Es stehen auch sicher gewisse pathologische Fälle von Verkümmerung der Keimdrüsen und Wachstumsstörungen, der sogenannte Infantilismus, in engen Beziehungen zur Funktion der Hypophysis, während umgekehrt eine eigenartige Erkrankung, die Akromegalie, wohl in einer pathologisch gesteigerten Funktion des Organes seine Ursache hat; eine Erkrankung, die sich im wesentlichen durch ein übermäßig gesteigertes Wachstum der Extremitäten dokumen-

tiert. Auch der sogenannte Riesenwuchs steht mit der Hypophysis anscheinend im Zusammenhang, doch muß wohl auch hier wieder eine qualitativ veränderte Sekretion angenommen werden, da mit dem Riesenwuchs häufig eine Verkümmerung der Keimdrüsen verbunden ist. Auch mit dem Zuckerstoffwechsel steht die H. im Zusammenhang, wie das häufige Zusammentreffen von Akromegalie mit Diabetes zeigt, sowie die Polyurie bei Diabetes (s. u.).

Auch auf dem Gebiete der Physiologie des Vorderlappens der Hypophyse ist noch manches Rätsel zu lösen.

Gänzlich abgesondert davon steht nun die Physiologie des hinteren Lappens der Hypophyse, der anscheinend auf die Stoffwechselvorgänge im allgemeinen keinen wesentlichen Einfluß hat, außer daß sein Extrakt Glykosurie erzeugt. Wohl aber produziert dieser Teil des Organes einige Stoffe, die pharmakologisch von größter Bedeutung sind und damit auch eine Bedeutung für den allgemeinen Haushalt des Körpers besitzen. Es handelt sich hier um mehrere Substanzen, die z. T. eine Blutdrucksenkung, z. T. aber eine starke Blutdrucksteigerung durch Gefäßverengerung bewirken. Ferner treten charakteristische Atemstörungen (Bronchialkrampf durch Vagusreizung) usw. auf. Dieser Stoff wirkt auch diuretisch und erzeugt bei Ziegen und Kühen erhebliche Steigerungen der Milchsekretion. Außerdem aber zeigt ein Extrakt aus dem Hinterlappen der Hypophysis eine ungeheuer starke Wirkung auf die glatte Muskulatur, insbesondere des schwangeren Uterus, den er zu Kontraktionen anregt.

Dieser Stoff ist anscheinend von der blutdrucksteigernden Substanz wiederum verschieden. Die chemische Natur dieser Stoffe ist noch nicht aufgeklärt. Einen ähnlich auf den Uterus wirkenden, aber in der H. selbst nicht vorhandenen Stoff hat man synthetisch in dem β-Imidazyläthylamin, dem sogenannten Histamin*), dargestellt. Im übrigen verwendet man zu pharmakologischen Zwecken, besonders in der Geburtshilfe, Extrakte und auch kristallisierende chemische Präparate (Hypophysin) aus dem Hinterlappen der Hypophysis, die unter verschiedenen Namen in den Handel gebracht werden, mit großem Erfolge. Eine allgemeine Giftwirkung dieser Stoffe ist nicht festzustellen.

---

*) Es steht mit dem Histidin in naher chemischer Beziehung (S. 102).

Der dritte Anteil der H., der Zwischenlappen oder Pars intermedia, hat ebenfalls mit den Stoffwechselregulationen gar nichts zu tun. Er hat seine besondere Wirkung auf die Nierentätigkeit. Sein wirksamer Stoff erhöht auch bei normalen Tieren die molekulare Konz. des Harnes; ganz besonders aber zeigt sich seine Wirkung bei Verlust der Konzentrationsfähigkeit der Niere, allen Polyurien, z. B. auch beim Diabetes mellitus, vor allem aber beim Diabetes insipidus, der anscheinend direkt auf einer Hypofunktion der Pars intermedia beruht. Extrakte wirken nach quantitativen Regeln eindämmend auf die Harnflut ein. Durchtrennung der Splanchnici hemmt die Wirkung; sie scheint also auf Erregung der sympathischen Vasomotoren der Niere zu beruhen.

In gewissem Sinne ein Antagonist der Hypophysis scheint die Epiphyse oder Zirbeldrüse (Glandula pinealis) zu sein, da diese normalerweise anscheinend eine Hemmung der Entwicklung der Keimdrüsen bewirkt. Bei einer Erkrankung oder Exstirpation tritt eine vorzeitige Entwicklung des Genitalapparates ein. Von anderer Seite wird indessen jede endokrine Funktion dieses Gebildes abgeleugnet..

Auch die **Nebenniere** besteht aus zwei physiologisch vollkommen verschiedenen Geweben, der Rinde und dem Mark. Gewebe, das dem Nebennierenmark anatomisch und funktionell gleichwertig ist, findet man auch außerhalb des Organs, z. B. in der Bauchhöhle. Man bezeichnet alles das zusammen als „chromaffines System" oder Adrenalsystem. Bei der Untersuchung der Funktion dieses endokrinen Gewebes gelangen wir wenigstens chemisch auf sicheren Boden. Hier ist die spezifische Substanz ganz genau bekannt und sogar synthetisch dargestellt, das Adrenalin. Man kann also zunächst seine pharmakologische Wirkung ganz klar feststellen, die in erster Linie auf einer enormen Steigerung des Blutdruckes durch Verengerung der Gefäße*) beruht. Ferner hat es eine stärkende (sympathicomimetische) Wirkung auf das Herz, die ähn-

*) Chronische Vergiftung mit A. führt zu arteriosklerotischen Veränderungen.

lich wie bei der Digitalis eine Verstärkung der natürlichen Wirkung des Ca-Ions darstellt. Trotz dieser pharmakologisch so außerordentlich markanten Wirkung ist es nicht klar, ob wirklich das Adrenalin als Regulator des Blutdruckes im normalen Leben fungiert; es spricht sogar manches dagegen. So ist z. B. eine Vermehrung seiner Sekretion nach künstlich gesetzten Blutdrucksenkungen (Aderlaß) nicht festzustellen. Es ist also sogar die Funktion dieses Stoffes nicht klar ersichtlich. Noch unklarer aber ist der zweifellose Zusammenhang des Adrenalins mit wichtigen Stoffwechselprozessen.

Auf diese wurde man zunächst dadurch aufmerksam, daß Injektion von Adrenalin eine Ausscheidung von Zucker im Harn hervorruft.

Die weitere Untersuchung dieser Erscheinung hat aber in eine solche Wirrnis ungelöster Fragen hineingeführt, daß vorläufig noch gar nicht abzusehen ist, wohin man steuert. Als Hauptpunkte der Diskussion seien nur die beiden erwähnt: Entweder soll Adrenalin eine Reizwirkung auf die Leber haben in dem Sinne, daß mehr Glykogen mobilisiert wird, und bei dieser massenhaften Bildung von Zucker die zuckerzerstörenden Kräfte des Körpers nicht ausreichen; oder aber es soll das Adrenalin ein Antagonist des die Zuckerzerstörung regulierenden Hormons des Pankreas sein, also bei Überschuß seine Wirkung hemmen und dadurch Ausscheidung von Zucker herbeiführen. Danach wäre der pankreoprive Diabetes ein Nebennierendiabetes, was aber wenig wahrscheinlich ist. Entschieden ist diese Frage nicht, kann es auch nicht werden, solange die Pankreasfrage noch so unklar ist (s. u.). Es sei noch erwähnt, daß die Adrenalinsekretion in ausgesprochener Weise durch verschiedenartige Reizungen des N. splanchnicus befördert wird und nach doppelseitiger Durchschneidung dieses Nerven fast aufhört.

Sind wir also trotz der genauen chemischen und pharmakologischen Kenntnis des Adrenalins nicht in der Lage, uns ein zuverlässiges Bild über die Funktion des Nebennierenmarkes im Haushalte des Organismus zu machen, so sind unsere Kenntnis noch viel spärlicher, soweit sie den anderen Teil der Nebenniere, nämlich die Rinde anbelangen. Das einzige, was sicher feststeht ist, daß eine vollständige Entfernung der Nebennierenrinde es ist, die den unbedingt tödlichen Ausgang der Exstirpation der Nebennieren bei den Versuchstieren herbeiführt, und daß auch wahrscheinlich die stets tödliche sogenannte Addisonsche Krankheit mit einer Degeneration der Nebennierenrinde zusammenhängt. In

welcher Art aber ein etwaiges inneres Sekret der Nebennierenrinde unbedingt notwendig für das normale Funktionieren des Organismus ist, ist völlig ungeklärt. Die Darstellung irgendeines bestimmten chemischen Stoffes aus der Nebennierenrinde ist bisher nicht gelungen. Der einzige, vielleicht physiologisch bedeutsame Stoff, den man darin gefunden hat, ist das Cholin, das infolge seiner blutdruckherabsetzenden Wirkung einen Antagonisten gegen die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins aus dem Marke darstellt, so daß die Nebenniere möglicherweise einen doppelten regulierenden Einfluß auf den Blutdruck besitzt. Aber damit allein ist naturgemäß die unbedingte Lebensnotwendigkeit der Nebennierenrinde in keiner Weise erklärt. Eine vielfach verbreitete Annahme zur Erklärung der Wirkung der Nebennierenrinde ist die, daß sie dazu berufen ist, Giftstoffe, die im Körper entstehen, besonders solche, die bei der Muskelarbeit als sogenannte Ermüdungsgifte sich bilden, zu paralysieren, und daß nach dem Ausfall dieser entgiftenden Funktion eine Vergiftung des Körpers durch diese Stoffe eintritt. Man hat u. a. gefunden, daß bei Tieren, denen man die Nebennieren entfernt hat, erzwungene Muskelarbeiten das Ende wesentlich beschleunigten, und daß auch isolierte Muskelpräparate geringere Wirksamkeit besitzen als bei Normaltieren. Wir finden also auch hier, ähnlich wie bei der Schilddrüse, die Annahme, daß nicht die Sekrete der betreffenden Drüsen an sich für den Haushalt des Körpers notwendig sind, sondern daß sie nur dazu dienen, toxische Stoffe, die im Stoffwechsel entstehen, unschädlich zu machen. Ein sicherer Beweis für diese Theorie ist aber hier ebensowenig zu führen wie dort. In jüngster Zeit schreibt man der Nebennierenrinde eine Rolle als regulierendes Organ für den Cholesterinstoffwechsel zu, da sie diesen Stoff speichert und verteilt. Ob damit ihre Wichtigkeit erklärt ist, bleibt fraglich, um so mehr als Leber und Milz ähnliche Funktionen haben. Im großen und ganzen wissen wir also von der physiologischen Bedeutung der Nebenniere, trotz der erfolgreichen Erforschung der Natur und der Wirkungen des Adrenalins, noch recht wenig.

Es ist bereits erwähnt, daß die Nebenniere im großen und ganzen ein Synergist der Schilddrüse und Hypophyse ist. Dies ergibt sich aus den Beziehungen zum Zuckerstoffwechsel, sowie daraus, daß auch Nebennierenentfernung zu Rückbildungen an den Keimdrüsen führt. Nach einseitiger Entfernung der Nebennierenrinde treten auch eigentümliche Wachstumsstörungen auf. Auch auf die Nierenfunktion hat die Nebenniere regulierenden Einfluß.

Am allermeisten hat die innere Sekretion des **Pankreas** die Forscher beschäftigt. Nachdem *v. Mering* und *Minkowski* in ihren klassischen Versuchen den Nachweis

erbracht haben, daß beim Hunde totale Entfernung des Pankreas einen schnell verlaufenden letalen Diabetes erzeugt, während Transplantation des Organs (unter gewissen Bedingungen) diese Folgen verhütet, schien der wichtigste Schritt zur Aufklärung der Zuckerkrankheit und gleichzeitig der Funktion des Pankreas gegeben zu sein.

Leider aber stieß man bei genauer Untersuchung auf derartig komplizierte Verhältnisse, daß man heute noch, nach 30jähriger intensiver Arbeit, kaum über diesen Grundversuch hinaus ist. Daß das P. eine wesentliche Funktion im Zuckerhaushalt erfüllt, ist sicher, aber in welcher Art, können wir nicht sagen.

Eine vielfach akzeptierte Ansicht ist die, daß in den Geweben, auch in den BK., ein Ferment vorhanden ist, das glykolytische F., das den Zucker zunächst zu Milchsäure abbaut. Für die Wirkung dieses Fermentes soll nun ein Aktivator nötig sein, den nur das Pankreas als inneres Sekret zu liefern imstande ist. Als Ort dieser Sekretion nimmt man meist die sog. *Langerhans*schen Inseln im P. an, die vom eigentlichen Drüsengewebe unterschieden sind, so daß danach das P. aus zwei funktionell gänzlich verschiedenen Zellarten bestünde, was ja bei fast allen endokrinen Drüsen der Fall ist. Indessen ist weder diese Inseltheorie noch die Annahme des Aktivators als erwiesen anzusehen. Ebensowenig ist aber die andere Annahme, daß das P. als ein Antagonist der auf die Zuckerproduktion (aus den Glykogenbeständen des Körpers) steigernd wirkenden Nebenniere anzusehen ist, daß also seine Ausschaltung zu einer uneingeschränkten Wirkung dieses Organs führe, bisher wahrscheinlich gemacht. Eher scheint ein spezieller Antagonismus zwischen Pankreas und Hypophyse vorzuliegen (s. o.). Jedenfalls ist der menschliche Diabetes vom pankreopriven Diabetes verschieden, vor allem durch die Polyurie, die zweifellos auf die Hypophyse hinweist. Im großen und ganzen kann man also sagen, daß das P. im allgemeinen ein Antagonist der Trias: Schilddrüse, Hypophyse, Adrenalsystem ist, daß wir aber die Einzelheiten noch nicht festlegen können.

Angegliedert an diese dominierende Trias, in Teilfunktionen ihr ähnlich, in anderen Beziehungen selbständig, finden wir zwei weitere Systeme. Am meisten der Schilddrüsen-Funktion ähnlich, besonders durch die Beziehungen zu den Geschlechtsdrüsen, ist die Funktion des inneren Sekretes der **Thymusdrüse.** Indessen sind andererseits auch wieder erhebliche Unterschiede auf-

zuweisen, und ganz im allgemeinen ist die Aufklärung der inneren Sekretion der Thymus noch nicht soweit fortgeschritten, wie bei der Schilddrüse. Die Thymus besteht ebenfalls aus zwei biologisch ganz verschiedenen Zellbestandteilen. Sie enthält außer epithelialen Elementen, die man für die innere Sekretion verantwortlich macht, auch noch Zellgebilde, die dem lymphatischen Apparat sehr nahe stehen und demnach wohl in irgendwelchen, aber bisher nicht aufgeklärten Beziehungen zur Milz und Blutbildung und zu dem übrigen Lymphsysteme bestehen. Die engen Beziehungen der Thymus zu der Entwicklung der Keimdrüsen zeigen sich ja schon darin, daß nach dem Eintritt der Geschlechtsreife eine natürliche Rückbildung der Drüse eintritt, die zu ihrem völligen Verschwinden führt, bei Kastration ausbleibt. Thymusextrakte verhindern bei Kaulquappen die Metamorphose, aber nicht das Wachstum. Umgekehrt bewirkt eine Exstirpation der Thymusdrüse bei ganz jungen Tieren ein Stillstehen der Entwicklung der Keimdrüsen und des Wachstums, besonders der Knochen. Künstlich gesetzte Knochenbrüche heilen schlecht infolge mangelhafter Callusbildung. Es treten geradezu der Rachitis ähnliche Veränderungen an den Knochen auf. Parallel geht eine erhöhte Kalkausscheidung.

Ferner konnte man eine starke Erhöhung der Nervenerregbarkeit und degenerative Veränderungen am Großhirn, nämlich eine Vermehrung des Volumens und Quellung der nervösen Elemente feststellen. Diese Beobachtung liefert die anatomische Grundlage für die häufig beobachteten Störungen des psychischen Verhaltens der Versuchstiere, die man geradezu als eine Art Idiotie bezeichnen kann. Thymusextrakte wirken günstig auf ermüdete Muskeln.

Nach anderen Angaben soll dagegen bei jungen Hunden und Meerschweinchen die Entfernung der Thymus fast ohne Folgen sein. Im allgemeinen ist also die Sache noch recht unklar.

Wiederum der Thymus ähnlich, aber auch wieder davon verschieden, scheint die Funktion gewisser Organe zu sein, die man als **Epithelkörperchen** oder als Nebenschilddrüsen (Parathyreoideae) bezeichnet. Sie finden

sich bei einigen Tieren direkt in die Substanz der Schilddrüse eingelagert, bei anderen sind sie indessen davon isoliert und können einzeln entfernt werden. Bei den Tieren, wo sie mit der Schilddrüse zusammen entfernt werden müssen, hat natürlich der gleichzeitige Ausfall ihrer eigenen Funktion und der der Schilddrüse große Verwirrungen angerichtet. Bei den Tieren, bei denen man die Epithelkörperchen isoliert entfernen kann, hat man nunmehr auch versucht, ihre Funktion zu bestimmen. Nach der Exstirpation dieses Organes treten schwere nervöse Störungen mit einer Übererregbarkeit der Nerven auf, die häufig zu schweren tödlichen Krämpfen, der sogenannten Tetanie führen. Ferner findet man eine Verminderung des Kalkbestandes der Gewebe, besonders des Blutes und der Knochen (auch Zähne).

Vielleicht ist der Kalkmangel die Ursache der tetanischen Krämpfe. Dafür spricht, daß nach Entziehung des Ca mittelst „Kalkgiften", wie Fluornatrium oder Oxalsäure, dieselben Erscheinungen der Übererregbarkeit der Nerven auftreten, wie nach Entfernung der EK. Vielleicht aber handelt es sich auch bei der normalen Funktion der EK. um eine Entgiftung eines krampferregenden Giftstoffes. Als solcher wird das Guanidin angesprochen. Die EK. sollen normalerweise den Guanidinstoffwechsel regulieren, der wieder mit dem Muskeltonus und der Kreatinbildung in Beziehung steht (vgl. S. 29); beim Ausfall der Funktion aber das Guanidin nicht abgebaut werden und Krämpfe erzeugen. Dafür spricht das Auftreten chronischer Nierenentzündung, ferner hat man auch bei Tieren nach Entfernung der EK. toxische Basen, Methylguanidin, Methylcyanamid usw. im Harn gefunden.

Außerdem ist ein völliges Verschwinden des Blutzuckers und Leberglykogens behauptet worden. Das Bild soll der Vergiftung mit Phosphor oder Hydrazin ähneln.

In der Physiologie der Epithelkörperchen sind noch manche Unklarheiten zu finden.

Aus diesen kurzen Bemerkungen erkennen wir, daß wir von einer gesicherten Kenntnis der Wirkungen der inneren Sekretion auf die wichtigsten Vorgänge im Körper noch weit entfernt sind. Bei der ungemeinen Schwierigkeit des experimentellen Arbeitens auf diesem Gebiete sind nicht einmal die tatsächlichen Befunde sichergestellt, geschweige denn besitzen wir eine Über-

sicht über die Zusammenhänge. Aber wir erkennen doch in Umrissen ein Widerspiel von Kräften, die sich gegenseitig im normalen Getriebe ausgleichen, während beim Ausfall oder krankhaften Überwiegen des einen Antagonisten sich Störungen einstellen, welche die verschiedensten Gebiete des körperlichen und auch des psychischen Lebens betreffen können. Alle diese Drüsen stehen ohne Zweifel in Wechselwirkung miteinander.

Dabei ist auch die Genitalsphäre hervorragend beteiligt: Störungen der Schilddrüse und Hypophyse führen zur Verkümmerung der Genitalien, umgekehrt Störungen an den Keimdrüsen zur Hypertrophie, z. B. der Hypophysis. Die Entwicklung der Keimdrüsen beendet das normale Wachstum, bei Verkümmerung dieser Drüsen bewirkt die uneingeschränkte Funktion der Hypophyse den Riesenwuchs (Gigantismus) usw.

Auch mit der Epiphyse und den Nebennieren stehen die Keimdrüsen in noch unklaren Zusammenhängen. Mit dem Wachstum hängt auch die Thymus zusammen.

Andererseits scheint ein System Schilddrüse-Nebenniere-Hypophyse dem Pankreas als Antagonisten vor Allem in bezug auf den Zuckerstoffwechsel gegenüberzustehen. Allerdings ist es dabei immer noch fraglich, inwiefern sich diese Gegenspiele auf rein chemischem Wege vollziehen. Es gewinnt immer mehr den Anschein, als ob hier Nervenreize einen außerordentlich wichtigen Anteil haben, und zwar vor allem das Widerspiel zwischen Vagus und Sympathicus. Letzterer ist z. B. sicher der antreibende Nerv für die Nebenniere usw.

Daß auch in den gebräuchlichen Nahrungsmitteln, die ja alle aus Teilen lebender Organismen bestehen, sich sehr merkwürdige Stoffe finden lassen, die z. T. unbedingt notwendig für das Leben sind, haben wir S. 272 erwähnt. Auch hier ist die Frage unentschieden, ob es sich um an sich unentbehrliche „Wachstumsstoffe“, Vitamine, handelt, oder um Entgiftungsstoffe gegen toxische Substanzen der Nahrung.

Auf alle diese an sich hochinteressanten, aber noch gar zu dürftig bekannten Dinge kann hier nicht weiter eingegangen werden.

VI. Stützgewebe, Nerven und Muskeln.

Nachdem wir die wichtigsten chemischen Daten über eine große Reihe von Organsystemen bereits im vorangegangenen erwähnt haben, bleiben noch einige kurze Daten über einige Organe nachzutragen. Es handelt sich in der Hauptsache um die Integumente und Stützgewebe sowie um die Muskeln und Nerven. Wenn dann immer noch einige Organe hier unberücksichtigt bleiben, so liegt dies daran, daß die chemischen Angaben an dieser Stelle kein Interesse darbieten.

1. Stützgewebe.

Knochen: Sie bestehen aus einer organischen Grundsubstanz, die sehr reichlich Salze eingebettet enthält. Durch Extraktion mit Salzsäure können diese entfernt werden. Die Grundsubstanz besteht im wesentlichen aus einigen Gerüsteiweißen, und zwar Ossein und Osseomucoid, ferner Spuren von Glykogen.

Der anorganische Anteil besteht zum ganz überwiegenden Teile aus phosphorsaurem Kalk, etwa 90%. Ferner finden sich sehr geringe Mengen Mg, K, Na, sowie Cl und Fluor, ca. 0,1%. Dieses Element kommt nur in Knochen und Zähnen vor. Außerdem findet sich Kohlensäure.

Die Bindung der Elemente miteinander und mit der organischen Substanz ist unbekannt. Die Grundsubstanz macht etwa 30—40% der Knochen aus.

Dabei ist der Wassergehalt nicht in Rechnung gestellt, der etwa 10% beträgt, aber stark schwankt, und zwar sowohl mit der Art des K. als mit dem Alter, da die K. im Alter ärmer an Wasser und reicher an anorgan. Substanz werden. Die K. der anderen Säugetiere sind ähnlich gebaut.

Zähne: Sie bestehen aus drei Substanzen. Das Zement der Wurzel ist Knochensubstanz. Das Zahnbein macht die Hauptmasse des Zahnes aus. Es ist dem Knochen chemisch sehr ähnlich, enthält aber weniger organische Substanz. Dagegen ist der Schmelz, der den Zahn außen umgibt, ganz verschieden. Er enthält nur wenig, 2—10 %, org. Substanz, die keine Knochengrundsubstanz ist. Die anorg. Stoffe enthalten weniger Mg und mehr Fluor als der Knochen.

Knorpel: Der reine oder hyaline Knorpel enthält als charakteristische organische Substanzen Chondromucoid und Kollagen, sowie Fett und Glykogen.

Knorpel ist viel reicher an Wasser (40—70 %) und org. Substanz als der Knochen. Die Salze sind von denen des Knochens ganz verschieden, aber nicht so konstant. Die Asche enthält große Mengen Na, bis 90 %, und gar kein K, ferner Ca usw.

Der elastische und der Bindegewebsknorpel unterscheiden sich vom hyalinen durch Einlagerung von elastischer resp. Bindegewebssubstanz.

Bindegewebe: Es besteht in der Hauptsache aus Kollagen, zu dem in den elastischen Gewebe, z. B. dem Ligamentum nuchae, noch große Mengen Elastin treten. Ferner in den Sehnen noch das Tendomucoid, sowie an anderen Orten das Reticulin. Außerdem etwa 60 % Wasser, geringe Mengen Fett, lösl. Eiweiß usw., sowie ca. ½ % Asche (Sehnen).

Unter den Bestandteilen der Asche ist der Gehalt an Kieselsäure zu erwähnen, der am höchsten in dem embryonalen Bindegewebe der *Wharton*schen Sulze ist, ca. 0,2 % gegen 0,08 % in Sehnen.

Die Chorda dorsalis (des Störs) enthält 95 % Wasser, in der Trockensubstanz fand man 13 % Glykogen.

2. Integumente.

Die Haut als Ganzes betrachtet enthält die verschiedensten Bestandteile, Bindegewebe, Blutgefäße, Fett usw. In der Epidermis findet sich als charakteristischer Anteil das Horngewebe, das hauptsächlich aus Keratin besteht. Dazu kommen Pigmente, die z. T. eisenhaltig sind, so das der Neger (s. a. S. 92).

Diese Keratine finden sich auch in den Horngebilden der Haut, in den Nägeln, Hörnern, Hufen, Schildpatt,

Fischbein usw. Sie weichen in gewissen Grenzen, besonders im Schwefelgehalt, voneinander ab.

Die Haare enthalten etwa 13% Wasser, 0,2—0,5% Asche und ebenfalls Keratine, die einen sehr hohen Gehalt an Schwefel zeigen (bis 5%). Greisenhaare enthalten viel mehr Ca als jugendliche. Die Asche ist ferner reich an Kieselsäure.

Noch reicher daran sind die Federn, bis 3%, und zwar z. T. in einer organischen Verbindung.

3. Nervengewebe.

Das Nervengewebe enthält außer einer überall vorkommenden Gerüstsubstanz, dem Neurokeratin, sowie den überall gleichen Zellstoffen wie Eiweiß und Glykogen, als wesenswichtige Bestandteile eine Reihe von Lipoiden, nämlich Cholesterin einerseits und Phosphatide, Cerebroside und Sulfatide andererseits. Diese Substanzen sind ganz augenscheinlich die Träger der biochemischen Funktion der Nerven.

Das Gehirn besteht aus zwei histologisch verschiedenen Substanzen, der grauen Substanz und der weißen markhaltigen Substanz.

Während beim Kinde die graue Substanz mehr als 90% beträgt, sinkt sie beim Erwachsenen auf 55—60%, da die weiße Substanz mit der Entwicklung der markhaltigen Strangsysteme immer mehr zunimmt. In ihrem chemischen Aufbau sind sie nicht sehr wesentlich verschieden. Die graue Substanz ist etwas reicher an Wasser (ca. 85%) als die weiße (ca. 70%). Dagegen enthält die weiße Substanz erhebliche Mengen Fett. Der Lipoidgehalt der Trockensubstanz, sowohl an Phosphatiden, hauptsächlich Kephalin, sowie an Cholesterin, ist dementsprechend größer bei der grauen Substanz, ebenso der Eiweißgehalt. Die Proteine des Nervengewebes, ein Nukleoproteid und mehrere Globuline, sind noch wenig bekannt. Die Proteine ergeben bei der Hydrolyse kein Glykokoll, aber eine sonst bisher nicht gefundene Aminocapronsäure Norleucin (S. 23).

Das peripherische Nervengewebe enthält ca. 40% der Trockensubstanz an Eiweiß, 33% an Phosphatiden, 12% Cholesterin.

Der Stoffwechsel der Nervensubstanz bietet sehr interessante, aber noch wenig geklärte Probleme dar. Im allgemeinen scheint der Sauerstoffverbrauch der nervösen Substanz im Verhältnis zu ihrer ungemein großen Bedeutung für den Ablauf aller Lebensvorgänge sehr

gering zu sein, und damit ihr Energieumsatz. Das spricht dafür, daß der Energieverbrauch zur Auslösung anderer Zellprozesse nur ein sehr geringfügiger zu sein braucht: es handelt sich eben stets um die Auslösung aufgehäufter latenter Energie in den arbeitenden Zellen, ob Muskel- oder Drüsenzelle, selbst; und dazu gehört eine im Verhältnis zur Leistung sehr geringe Energie, gerade wie der elektrische Funke, der Knallgas entzündet, eine verschwindend geringe Energiemenge dem arbeitenden chemischen System zuführt. Es wird also auch die Fortleitung des Reizes im Nerven ohne erheblichen Energieaufwand geschehen.

Eine Aufspeicherung von Sauerstoff im Nerven, die zur Erhaltung der Reizbarkeit nötig sein sollte, und auf die *Verworn* seine hier nicht näher zu schildernde Biogenhypothese mit aufgebaut hat, scheint nicht vorhanden zu sein: die Lähmung des Nerven bei Sauerstoffmangel beruht vielmehr wohl auf der Anhäufung unverbrannter Stoffwechselschlacken, z. B. Milchsäure, die bei erneuter Sauerstoffzufuhr wieder oxydiert werden.

Auf die Theorie der Narkose, der Lähmung der Reizbarkeit unter dem Einfluß gewisser Gifte, kann ich hier nicht genauer eingehen. Ihre Wirkung beruht nach *H. Meyer* und *Overton* auf einer chemischen Verwandtschaft dieser Substanzen zur Lipoidmembran der Nervenzelle, die sie befähigt, in die Zelle einzudringen. Die so eingedrungenen Gifte behindern dann den oxydativen Zellstoffwechsel und damit die Tätigkeit der Nervenzelle.

4. Muskelgewebe.

Der quergestreifte Muskel besteht neben einer Hülle aus elastinähnlicher Substanz, dem Sarkolemm, aus dem Sarkoplasma, einer Eiweißlösung, in der geformte Elemente, die doppeltbrechenden Disdiaklasten, angeordnet sind. Behandelt man den Muskel mit eiweißlösenden Stoffen, z. B. Pepsinsalzsäure, so zerfällt er in Querscheiben, *Bowmans* Disks, koaguliert man dagegen das Eiweiß, so bilden sich die Fibrillen aus, die der Länge nach angeordnet sind.

Durch Auspressen der frischen Muskeln kann man einen sehr eiweißreichen Saft erlangen, der bei Erwärmung schnell gerinnt, und zwar bei Kaltblütern zu

einem festen Kuchen, während beim Warmblüter nur Flocken auftreten. Diese Erscheinung beruht auf der leichten Koagulierbarkeit der Proteine des Muskels, des Myosins und des Myogens.

Außer diesen enthält der Muskelsaft noch einen Eiweißkörper, das sog. lösliche Myogenfibrin, das schon bei 35° gerinnt, also im lebenden Warmblütermuskel nicht vorkommen kann, sondern erst nach dem Tode aus dem Myogen entsteht. Bei Kaltblütern findet er sich schon im frischen Safte. Über die Eiweißkörper der glatten Muskeln ist noch sehr wenig bekannt.

Die leichte Gerinnbarkeit der Muskelproteine erklärt ohne weiteres das Eintreten der sog. Wärmestarre des Muskels, sobald man den Muskel auf etwa 50° erwärmt; bei etwa 60° tritt dann eine zweite Verkürzung ein, und beide Temp. entsprechen der Gerinnungstemp. der beiden wichtigen Proteine des M.

Dagegen ist die sog. Totenstarre des M., die bei allen Warmblütern einige Zeit nach dem Tode eintritt, ein sehr umstrittenes Problem. Sie verläuft aber jedenfalls auch unter Gerinnung der Muskelmasse; ob aber diese Gerinnung etwa durch ein Ferment oder durch Säurebildung zustande kommt, ist noch unentschieden. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Quellung der Kolloide, ganz analog der vitalen Kontraktion (s. u.), nur daß eben diese letzte Quellung nicht mehr durch die darauf einsetzenden oxydativen Entquellungsvorgänge wieder rückgängig gemacht wird, und endgültig bestehen bleibt. Die Lösung der Starre vollzieht sich durch das Eintreten autolytischer Vorgänge in den Muskeln, die zu einer Aufspaltung der geronnenen Proteine führen. Auch am lebenden Muskel kann durch gewisse Gifte eine Gerinnung herbeigeführt werden, z. B. Veratrin, Koffein usw.

Neben diesen Proteinen ist der wichtigste Bestandteil des Muskels das Glykogen. Wie bereits mehrfach erwähnt, sind die Muskeln neben der Leber das allerwichtigste Depot für diesen Reservestoff. Der Gehalt beim Menschen ist ca. 0,5%; beim Hunde höher. Bei Arbeitsleistungen des Muskels wird sein Glykogen verbraucht, und zwar, indem es zunächst durch eine Amylase des Muskels in Zucker übergeführt, und dieser verbraucht wird. Auch Vergiftung mit Adrenalin führt zu einer schnellen Abnahme des G. im Muskel, ebenso Fieber, Diabetes, Strychninkrämpfe usw., kurz alle

lich Aufwand von Energie, und in der Tat findet in dieser zweiten Phase der Muskelarbeit ein oxydativer Prozeß statt, der mit Sauerstoffverbrauch und Freisetzung großer Mengen von Wärme verläuft (*Hill*, *Parnas*). Damit wäre also der Kreislauf geschlossen, und der Muskel wieder zu erneuter Arbeit fähig.

Zweifelhaft ist dabei noch die wichtige Frage, ob die Milchsäure selbst in der zweiten Phase des Prozesses oxydiert wird, oder ob sie sich, wie z. B. *Hill* annimmt, wieder zu ihrer Vorstufe zurückbildet, während gleichzeitig andere Substanzen (oder vielleicht die Kohlehydrate auf anderem Wege) oxydiert werden und so die notwendige freie Energie dieses Vorganges liefern. Festgestellt ist eben bisher nur, daß die Milchsäure während der Erschlaffungsphase unter Sauerstoffverbrauch verschwindet, aber nicht, daß sie selbst oxydiert wird. llerdings ist es durch neuere Befunde von *Parnas* und *Meyerhof* wieder wahrscheinlicher geworden, daß die Milchsäure auch selbst weiter oxydiert wird, aber ein sicherer Schluß ist noch nicht gegeben. Damit berührt sich also dieses Problem wieder mit dem eben erwähnten, daß wir nicht wissen, welche Stoffe und auf welchen Wegen bei der Muskelarbeit oxydiert werden, so daß wir also dieses Kernproblem der Stoffwechselphysiologie noch als ein offenes ansehen müssen.

Es sei indessen erwähnt, daß neben der Quellungstheorie in neuester Zeit noch eine weitere Theorie der Muskelkontraktion von *Wacker* aufgestellt worden ist. Sie beruht auf einer Verkürzung der Muskelelemente durch Ausdehnung infolge Kohlensäuredruckes. Die CO_2 soll entstehen, indem zunächst Alkaliactat zu Bikarbonat verbrennt (oxydative Phase) und dann die neuentstehende Milchsäure aus dem Karbonat CO_2 austreibt und wieder Natriumlactat bildet (arbeitende Kontraktionsphase). Mit dem Austreten der CO_2 unter Beteiligung der sekundären Phosphate tritt die Restitution der kontrahierten Muskelfaser ein. Ermüdung tritt ein, wenn nicht genügend Natriumlactat oxydiert wird, also eine unvollkommene Oxydation und Säureüberschuß vorliegt. Ebenso wird der Tetanus und die Totenstarre durch Erhaltenbleiben der Säure bei Fortfall der Oxydation erklärt. Eine Diskussion über die Frage, inwieweit diese Theorie ausreicht, um die Energieabgaben des Muskels zu erklären, hat noch nicht stattgefunden, sie sei also zunächst einfach registriert.

Physiologisch wissen wir, daß alle „Nährstoffe" zur Muskelarbeit herangezogen werden können, aber es bleibt eben die Frage, ob sie nicht alle zuerst — im Muskel selbst (s. o.) — eine bestimmte chemische Struk-

tur annehmen müssen, ehe sie oxydiert werden. Unbedingt notwendig ist diese Annahme indessen nicht. Die freie Energie der Erschlaffungsphase kann durch eine Oxydation gleichgültig auf welchem Wege geliefert werden, die Milchsäure fungiert — ob sie nun weiter oxydiert oder zur Vorstufe regeneriert wird — als regulierende Reizsubstanz für die Zustandsänderungen der Kolloide des Muskels.

Wenn wir also noch über chemische Einzelheiten im Unklaren sind, haben wir doch wenigstens in großen Zügen ein Bild von diesem ungemein wichtigen Vorgang der Umwandlung chemischer Energie in mechanische Arbeit gewonnen, und damit eines der bisher dunkelsten Gebiete der Physiologie erhellt.

H.

I, J.

K.

L.

T.

X.

Z.

GEORG THIEME / VERLAG / LEIPZIG

Rauber's Lehrbuch
der
Anatomie des Menschen

bearbeitet von

Prof. Dr. **Fr. Kopsch,**

Privatdozent und II. Prosektor am anatomischen Institut zu Berlin.

Neu ausgestattete Ausgabe.

X./XI. Auflage.

Abt. 1. **Allgemeiner Teil.** 238 teils farbige Abbildungen. Gebunden M. 6.—.

„ 2. **Knochen, Bänder.** 430 teils farbige Abbildungen. Gebunden M. 15.—.

„ 3. **Muskeln, Gefäße.** 414 teils farbige Abbildungen. Gebunden M. 15.—.

„ 4. **Eingeweide.** 471 teils farbige Abbildungen. Gebunden M. 12.50.

„ 5. **Nervensystem.** 420 teils farbige Abbildungen Gebunden M. 13.—.

„ 6. **Sinnesorgane, Generalregister.** 279 teils farbige Abbildungen. Gebunden M. 8.50.

Das altberühmte Werk bietet mit seiner von keinem anderen Lehrbuch erreichten reichhaltigen illustrativen Ausgestaltung das Vollkommenste, was die moderne Technik schafft. Durch Vergrößerung des Formates war es möglich, die Abbildungen so groß herzustellen, wie sie keiner der neuen Atlanten bringt.

Die neue Ausgabe macht daher die Anschaffung eines Atlas überflüssig, vereinigt also in sich die Vorzüge eines Lehrbuchs und eines Atlas.

